

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/032930 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/495, 31/496,  
31/506, 31/551 // A61P 35/00, C07D 209/14, 209/42,  
215/20, 235/14, 239/26, 243/08, 263/56, 277/64, 295/08,  
307/81, 307/85, 333/20, 405/14, 417/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013046

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 10 日 (10.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
60/417,635 2002 年 10 月 11 日 (11.10.2002) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株  
式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県  
名古屋市中区錦 三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 又木 千景  
(MATAKI, Chikage) [JP/JP]; 〒232-0035 神奈川県 横  
浜市南区平楽 1 3 3-1 2 Kanagawa (JP). 児玉 龍  
彦 (KODAMA, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒154-0002 東京  
都 世田谷区下馬 4 丁目 1 6-5 Tokyo (JP). 土肥 武  
(DOI, Takeshi) [JP/JP]; 〒189-0022 東京都 東村山市  
野口町 2 丁目 1 7-4 3-3 6 Tokyo (JP). 田村 正宏  
(TAMURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒194-0003 東京都 町田  
市小川 1 6 0 1-1 1-1 3 0 4 Tokyo (JP). 小田 敏  
明 (ODA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒189-0014 東京都 東村山

市本町 2 丁目 1 6-1 2-3 0 2 Tokyo (JP). 大口 正夫  
(OHKUCHI, Masao) [JP/JP]; 〒359-0041 埼玉県 所沢  
市中新井 3 丁目 9-5 Saitama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE  
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT  
OFFICE); 〒103-0013 東京都 中央区日本橋人形町 1  
丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

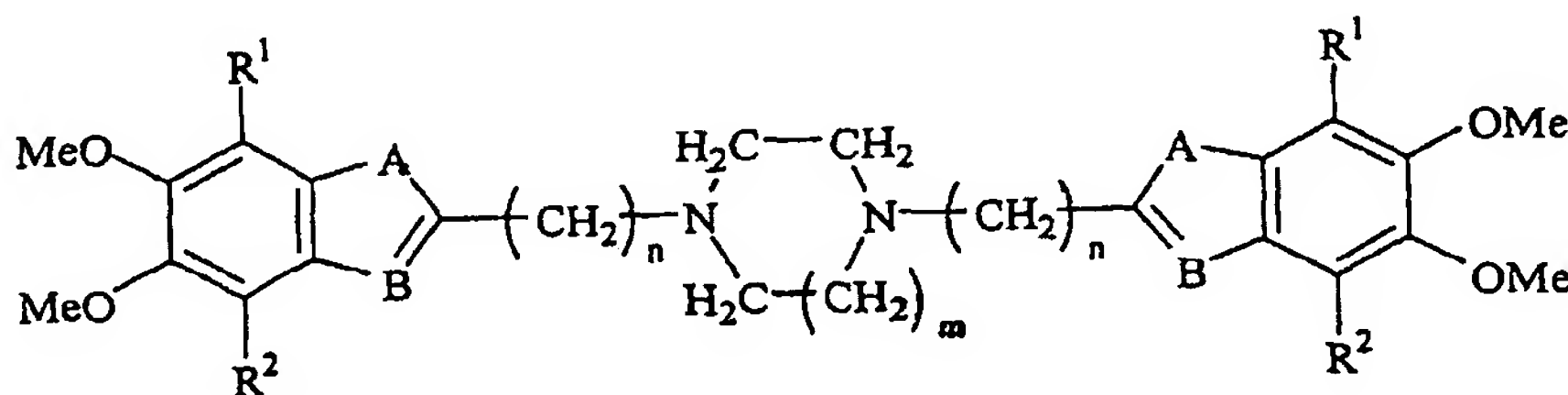
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF TREATMENT FOR CANCER

(54) 発明の名称: 癌の処置方法



(1)

(57) Abstract: A therapeutic drug for cancers which contains as an active ingredient a cyclic diamine compound represented by the following general formula (1): (1) [wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents hydrogen or methoxy, provided that when R<sup>2</sup> represents hydrogen, then R<sup>1</sup> represents methoxy and when R<sup>2</sup> represents methoxy, then R<sup>1</sup> represents hydrogen; A represents oxygen, sulfur, -CH=CH-, -CH=N-, or -NR<sup>3</sup>- (wherein R<sup>3</sup> represents hydrogen, lower alkyl, hydroxy(lower alkyl), (lower alkoxy)lower alkyl, aryl, or aryl(lower alkyl)); B represents nitrogen, =CH-, or =CR<sup>4</sup>- (wherein R<sup>4</sup> represents hydrogen, lower alkyl, hydroxy(lower alkyl), (lower alkoxy)lower alkyl, aryl, or aryl(lower alkyl)); m is 1 or 2; and n is a number of 1 to 5], an acid addition salt of the compound, or a hydrate of either.

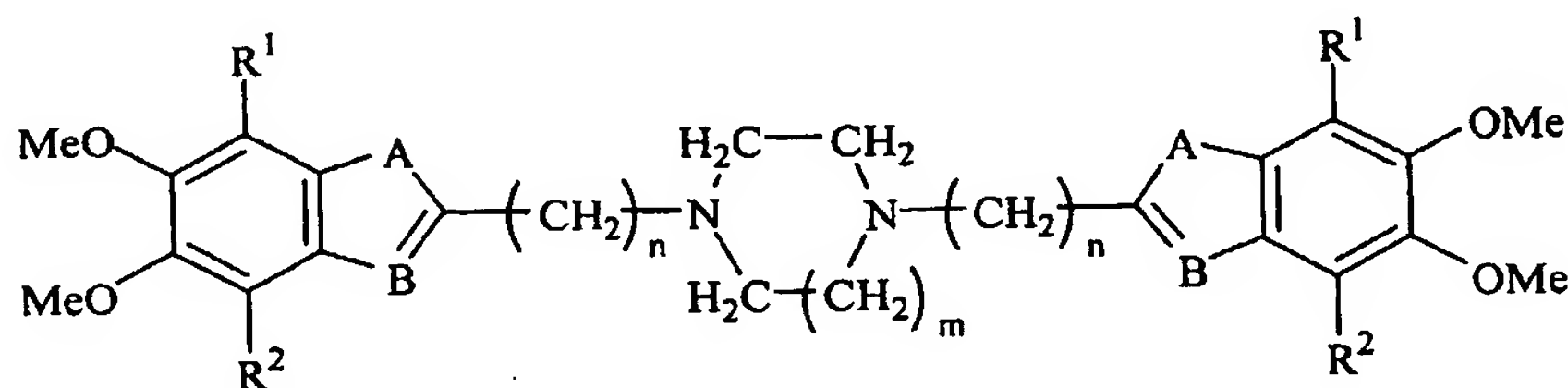
[続葉有]

WO 2004/032930 A1



(57) 要約:

本発明は、次の一般式 (1)



(1)

[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ水素原子又はメトキシ基を示し、 $R^2$ が水素原子であるときは $R^1$ はメトキシ基を、 $R^2$ がメトキシ基であるときは $R^1$ は水素原子を示し；Aは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ （ここで $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；Bは窒素原子、 $=\text{CH}-$ 又は $=\text{CR}^4-$ （ここで $R^4$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；mは1又は2の数を示し；nは1～5の数を示す]

で表わされる環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する癌治療薬に関する。

## 明 細 書

## 癌の処置方法

## 技術分野

本発明は新規な癌の治療薬及び処置方法に関する。

## 背景技術

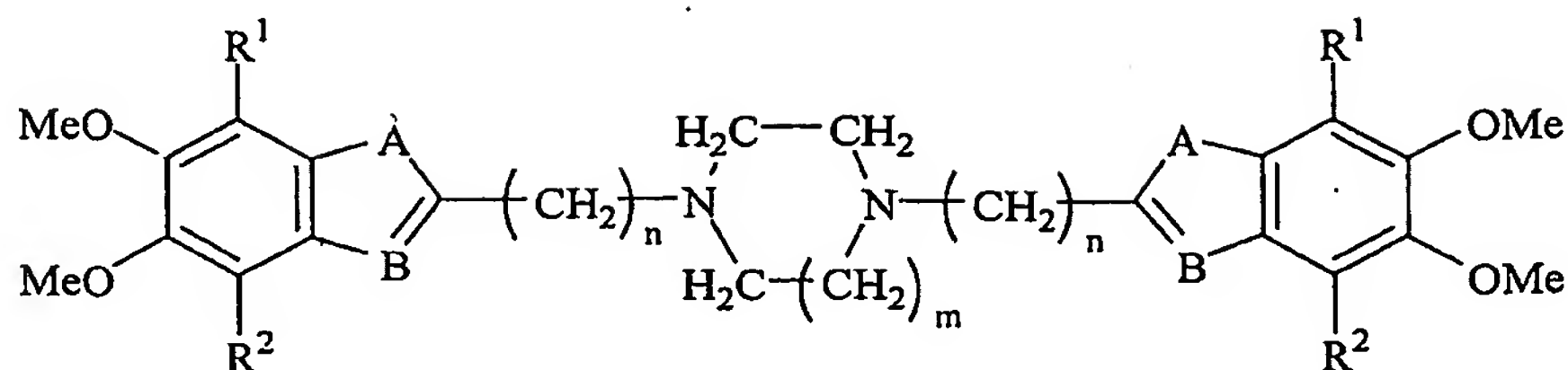
従来、癌の化学療法剤として数多くの薬剤が研究され、上市されている。しかし、いずれの薬剤も一部の癌種のみにはしか有効でなかったり、重篤な副作用が生じたりするなど、未だ十分満足できるものではない。また、実際の臨床の現場では、一種の抗癌剤だけで治療することは少なく、作用機序の異なる複数の抗癌剤を組み合わせて治療することが多い。

## 発明の開示

従って、従来の抗癌剤とは異なる作用機序に基づく抗癌剤の開発が望まれている。

そこで本発明者らは、培養細胞系を用いて癌細胞増殖抑制作用を有する物質を探索してきた結果、全く意外にも後記一般式（１）で表される化合物群が、優れた癌細胞増殖抑制作用を有し、癌治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、次の一般式（１）



(1)

[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ水素原子又はメトキシ基を示し、 $R^2$ が水素原子であるときは $R^1$ はメトキシ基を、 $R^2$ がメトキシ基であるときは $R^1$ は水素原子を示し；Aは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ （ここで $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；Bは窒素原子、 $=\text{CH}-$ 又は $=\text{CR}^4-$ （ここで $R^4$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；mは1又は2の数を示し；nは1～5の数を示す]

で表わされる環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする癌の処置方法を提供するものである。

また、本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する癌治療薬を提供するものである。

さらに本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物、及び薬学的に許容される担体を含有する癌治療用医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の癌治療薬製造のための使用を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式（1）において、 $R^3$ 及び $R^4$ で表される低級アルキル基としては、 $\text{C}_1-$

C<sub>6</sub>-アルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基が挙げられるが、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等が好ましい。

ヒドロキシ低級アルキル基としては、ヒドロキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、例えば、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基が挙げられ、特に2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。

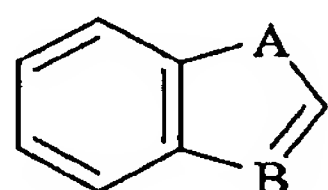
低級アルコキシ低級アルキル基としてはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、例えば、2-メトキシエチル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-メトキシプロピル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、4-メトキシブチル基、5-メトキシペンチル基、6-メトキシヘキシル基、2-エトキシエチル基、2-エトキシ-1-メチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-エトキシプロピル基、3-エトキシ-2-メチルプロピル基、4-エトキシブチル基、5-エトキシペンチル基、6-エトキシヘキシル基、2-プロポキシエチル基、2-プロポキシ-1-メチルエチル基、2-プロポキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-プロポキシプロピル基、3-プロポキシ-2-メチルプロピル基、4-プロポキシブチル基、5-プロポキシペンチル基、6-メトキシヘキシル基、2-ブトキシエチル基、2-ブトキシ-1-メチルエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ブトキシプロピル基、3-ブトキシ-2-メチルプロピル基、4-ブトキシブチル基、5-ブトキシペンチル基、6-ブトキシヘキシル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ペンチルオキシ-1-メチルエチル基、2-ペン

チルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ペンチルオキシプロピル基、3-ペンチルオキシ-2-メチルプロピル基、4-ペンチルオキシブチル基、5-ペンチルオキシペンチル基、6-ペンチルオキシヘキシル基、2-ヘキシルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1-メチルエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ヘキシルオキシプロピル基、3-ヘキシルオキシ-2-メチルプロピル基、4-ヘキシルオキシブチル基、5-ヘキシルオキシペンチル基、6-ヘキシルオキシヘキシル基が挙げられ、特に2-メトキシエチル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、2-エトキシ-1-メチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-エトキシプロピル基、2-プロポキシエチル基、2-プロポキシ-1-メチルエチル基、2-プロポキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-プロポキシプロピル基等が好ましい。

アリール基としては、 $C_6-C_{10}$ -アリール基、例えばフェニル基等が挙げられる。アリール低級アルキル基としては、 $C_6-C_{10}$ -アリール $C_1-C_6$ -アルキル基、例えばフェネチル基、ベンジル基等が挙げられる。

$R^3$ 及び $R^4$ としては、水素原子、 $C_1-C_6$ -アルキル基又はフェニル基が特に好ましく、水素原子、メチル基又はフェニル基がさらに好ましい。

一般式(1)中、



で示される骨格としては、ナフタレン、キノリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インドール、ベンゾチオフェン及びベンゾフランから選ばれる骨格が好ましい。

また、 $n$ は1~5の数であるが、1~4の数がより好ましく、1~3の数が特に好ましい。

前記化合物(1)の酸付加塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限

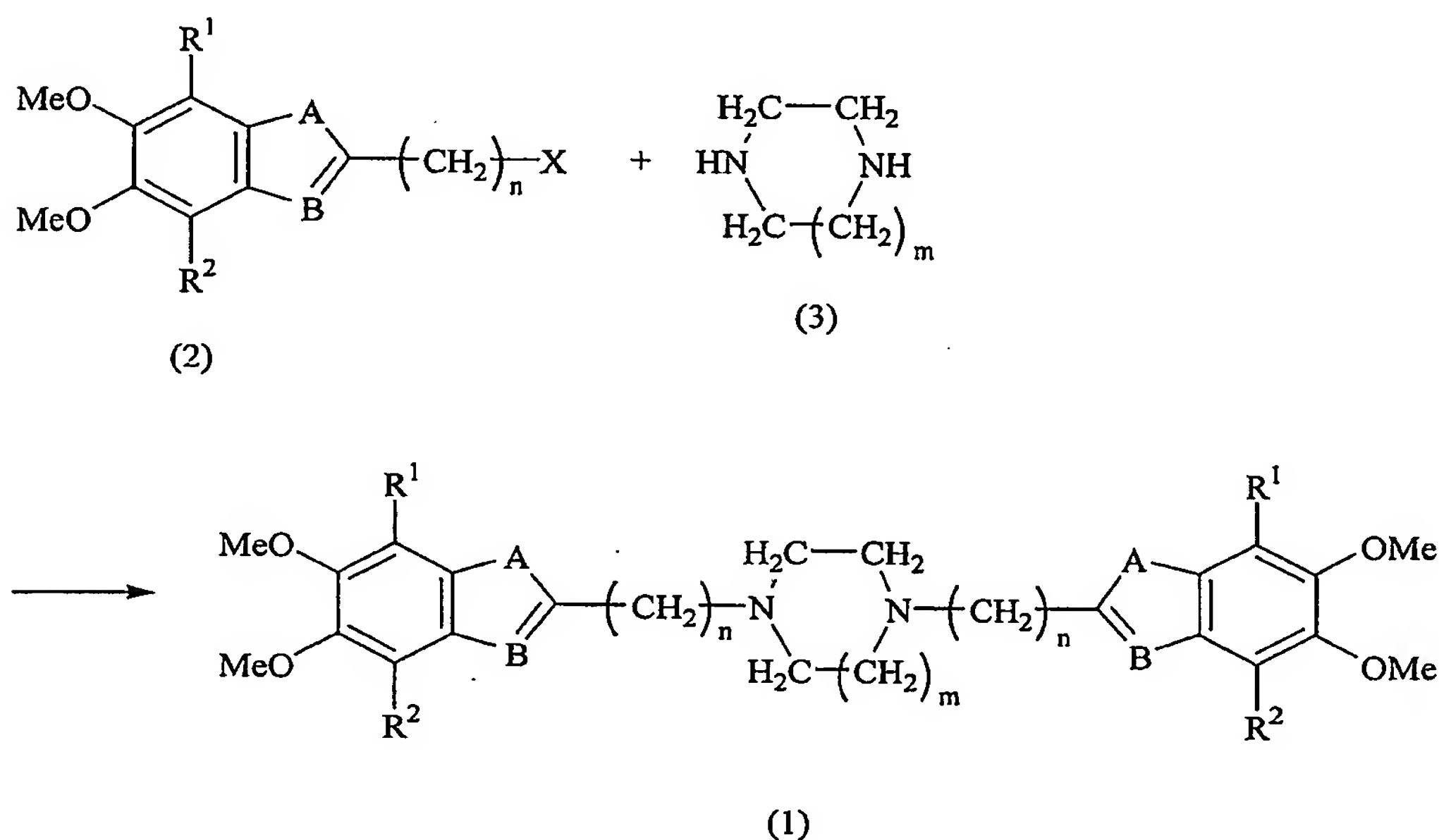


されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。

また、前記化合物（１）は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。

前記化合物（１）は、次に示すＡ法又はＢ法に従って製造することができる。

[Ａ法]

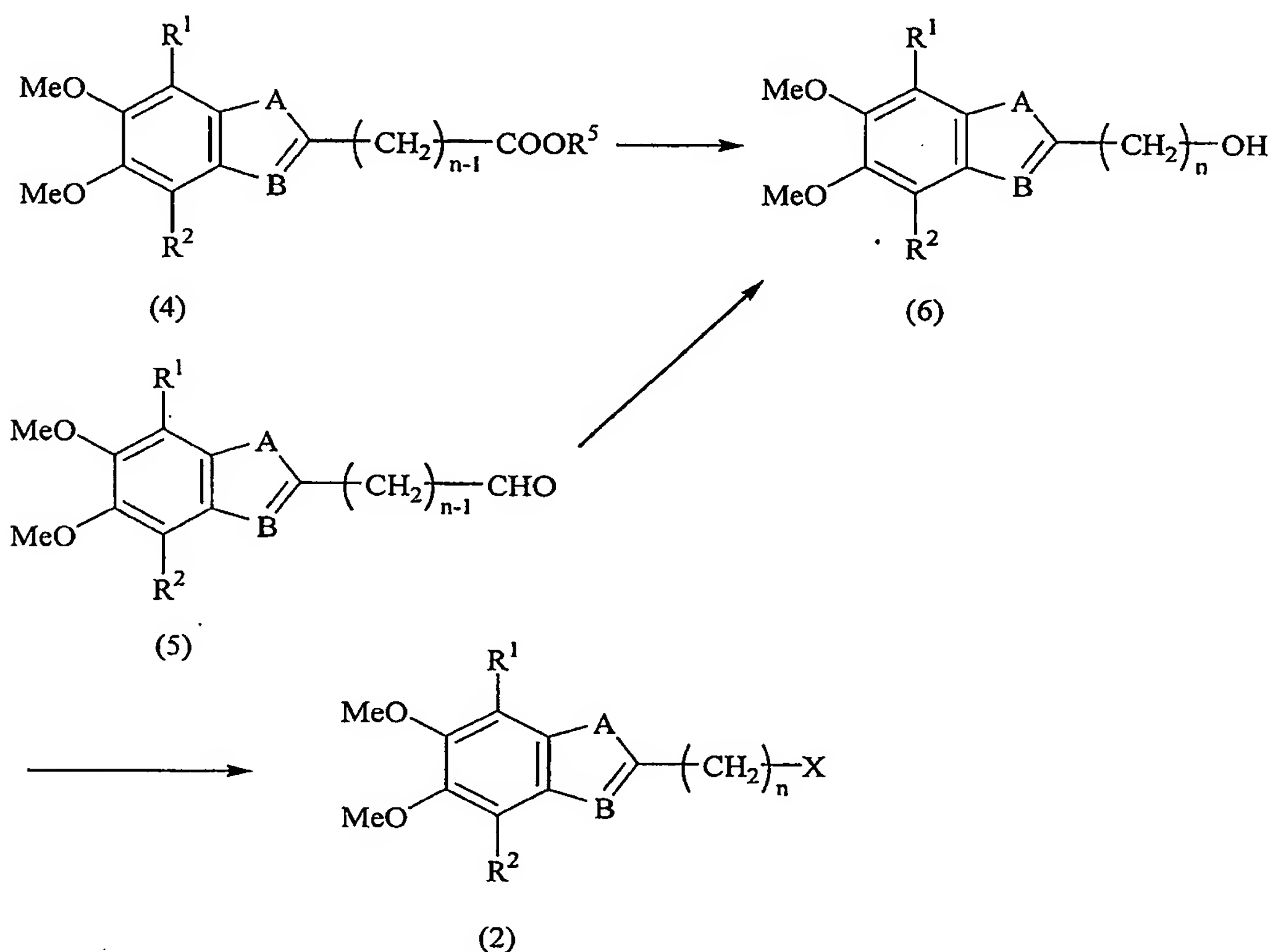


[式中、Xはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、B、m及びnは前記と同じ]

すなわち、化合物（２）と環状ジアミン（３）とを縮合させることにより前記化合物（１）が得られる。一般式（２）中、Xで示されるハロゲン原子としては塩素原子又は臭素原子が好ましい。またアルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基が、アリールスルホニルオキシ基としてはp-トルエンスルホニルオキシ基が好ましい。

化合物(2)と環状ジアミン(3)との縮合反応は、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル等の溶媒中にて炭酸カリウム等の塩基存在下0℃から100℃、好ましくは室温にて1時間から数日間、更に好ましくは5時間撹拌することにより行なわれる。

ここで用いられる化合物(2)は、例えば次の反応式に従って製造できる。



[式中、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、B、n及びXは前記と同じ]

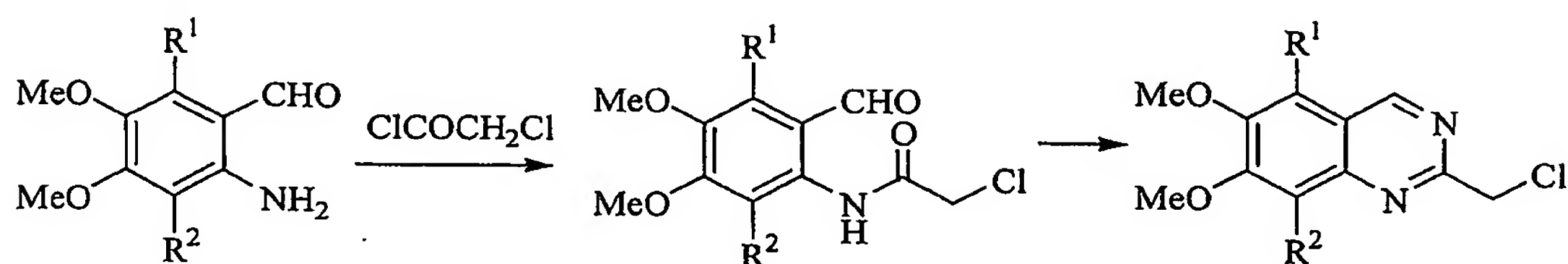
すなわち、カルボン酸又はそのエステル体(4)又はアルデヒド体(5)を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元してアルコール体(6)とし、次いでこのものに塩化チオニル等のハロゲン化剤又はメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニル化剤を反応させることにより化合物(2)が得られる。

またアルコール体(6)は、末端オレフィンをハイドロボレーション反応、続

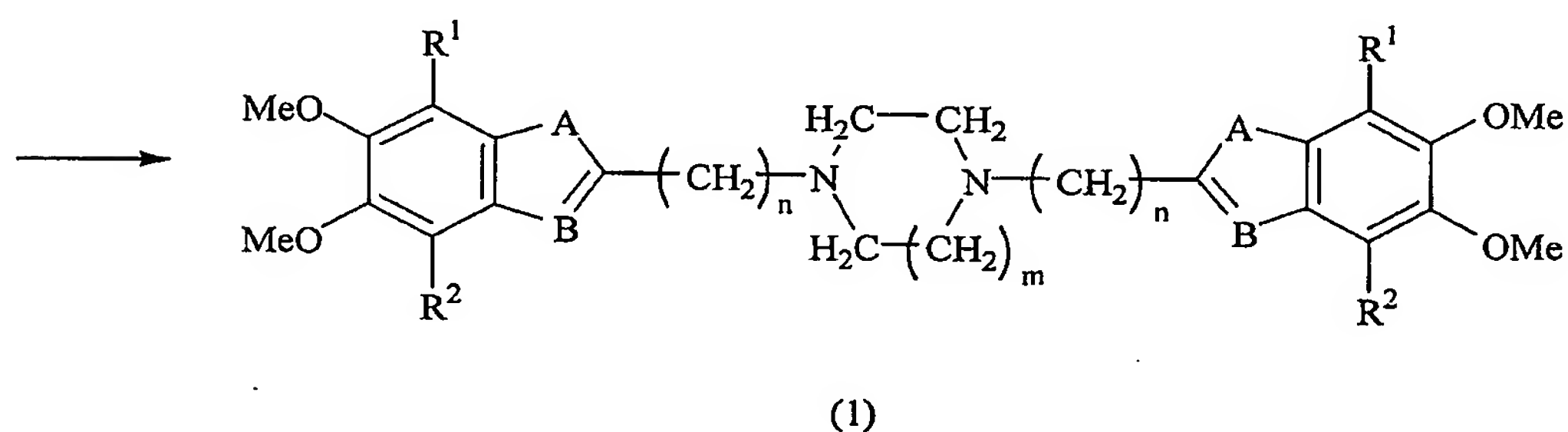
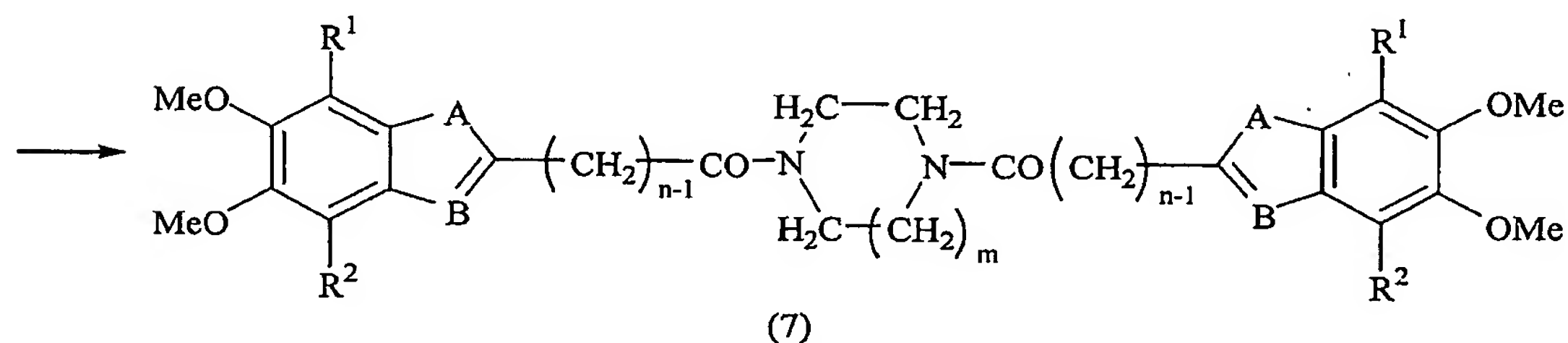
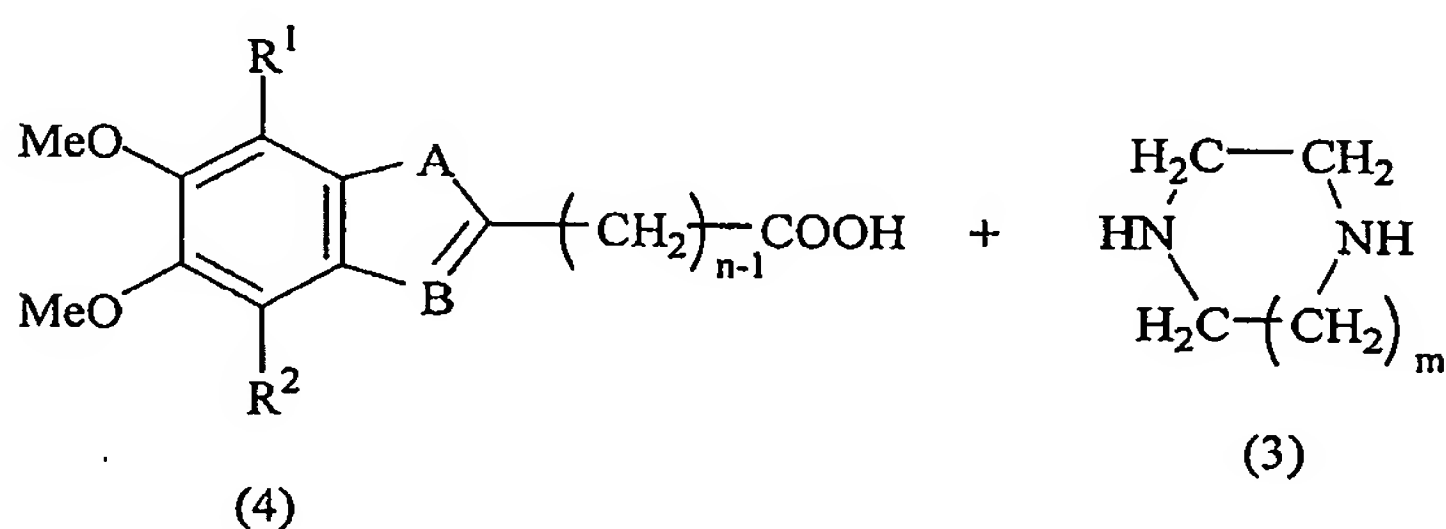


いて酸化反応に付すことによって得ることができる。

さらにキナゾリン骨格を有する化合物（２）は次の反応式に従って製造することもできる。



[B法]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、B、m及びnは前記と同じ]

すなわち、カルボン酸（４）と環状ジアミン（３）とを縮合させ、得られたアミド体（７）を還元することにより前記化合物（１）が得られる。

カルボン酸（４）と環状ジアミン（３）との縮合反応は、例えばトルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（THF）、ジオ

キサン、アセトニトリル等の溶媒中、4-(ジメチルアミノ)ピリジンを触媒に用いジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(水溶性カルボジイミド・塩酸塩)等の脱水縮合剤を用いて0℃により還流温度、好ましくは室温にて1時間より数日間、好ましくは一夜反応させることにより行なわれる。また、アミド体(7)の還元反応は、例えばTHFあるいはジエチルエーテル中で水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて0℃より還流温度、好ましくは室温にて1時間より数日間、好ましくは6時間反応させることにより行なわれる。

前記化合物(1)は、上記の方法によって得られるが、さらに必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。前記化合物(1)が不斉炭素を有する場合は、本発明は全ての立体異性体を含む。

かくして得られる前記化合物(1)、その塩又は溶媒和物は、後記実施例に示すように優れた癌細胞増殖抑制作用を示し、ヒトを含む動物の癌治療薬として有用である。

本発明の癌治療薬は、前記化合物(1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤のいずれでもよく、これらの投与形態に適した組成物は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固形製剤を調製する場合は、前記化合物(1)に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシ

ウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、前記化合物（１）に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合、矯味剤としてはバニリン等が、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、前記化合物（１）にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。この場合のpH調製剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

坐薬を調製する場合は、前記化合物（１）に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

軟膏剤を調製する場合は、前記化合物（１）に通常使用される基剤、安定化剤、

湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

上記以外に、常法により吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

かくして得られる本発明の癌治療薬は、種々の癌、例えば下垂体腺腫、聴神経鞘腫、神経膠腫、脳腫瘍等の脳・神経・眼の癌、口腔癌（舌癌、口腔底癌、歯肉癌、頬粘膜癌、硬口蓋癌）、咽頭癌（上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）、喉頭癌（声門癌、声門上癌、声門下癌）、上顎癌、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、未分化癌、悪性リンパ腫）、唾液腺癌（耳下腺癌、顎下腺癌、舌下腺癌）等の頭頸部の癌、胸腺腫、乳癌、肺癌、中皮腫等の胸部の癌、胃癌、食道癌、大腸癌等の消化器の癌、肝細胞癌、胆管癌、膵臓癌、胆のう癌、膵内分泌腫瘍等の肝臓・胆嚢・膵臓の癌、陰茎癌、精巣腫瘍、腎盂・尿管癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌等の泌尿器の癌、外陰癌、子宮癌、子宮頸部癌、子宮体部癌（子宮内膜癌）、子宮肉腫、絨毛性疾患、膣癌、乳癌、卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍等の婦人科の癌、悪性黒色腫（メラノーマ）、菌状息肉症、皮膚癌等の皮膚の癌、悪性骨腫瘍（骨肉腫、傍骨性骨肉腫、骨膜性骨肉腫、悪性線維性組織球種、脊索腫、ユーイング肉腫、アダマンチノーマ、軟骨肉腫）、悪性軟部腫瘍（悪性線維性組織球種、脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、血管外皮腫、リンパ管肉腫、神経肉腫、悪性神経上皮腫、軟部ユーイング肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、明細胞肉腫）等の骨・筋肉の癌、悪性リンパ腫、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫（形質細胞性腫瘍）、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性疾患等の血液・リンパ性の癌、褐色細胞腫、膵内分泌腫瘍、副甲状腺癌、

副腎癌等の内分泌の癌、軟部肉腫、脳腫瘍、網膜芽細胞種、ウィルムス腫瘍等の小児癌、その他原発不明癌等の治療に有用である。

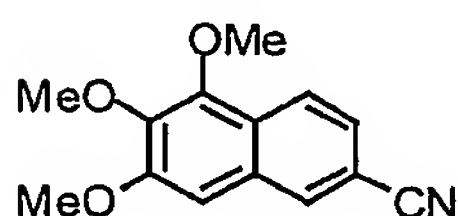
本発明の癌治療薬の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して前記化合物（１）として１日１～１０００ｍｇを１回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

#### 実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

#### 製造例 1

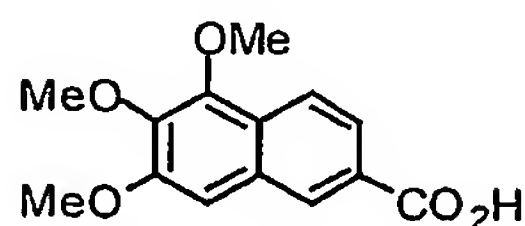
５，６，７－トリメトキシナフタレン－２－カルボニトリルの合成：



無水THF（５ｍＬ）にアルゴン気流下－７８℃で、２．０Ｍリチウムジイソプロピルアミド（２．５５ｍＬ）を滴下し、３０分間撹拌した。次いで３－シアノプロピオンアルデヒドジメチルアセタール（６７２ｍｇ）の無水THF（５ｍＬ）溶液を滴下し、－７８℃で１時間撹拌した。次いで３，４，５－トリメトキシベンズアルデヒド（１．０ｇ）の無水THF（５ｍＬ）溶液を滴下した。室温にて、１時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール（６ｍＬ）に溶解し、ゆっくりと硫酸（１ｍＬ）を加え１００℃にて１時間撹拌した。０℃にて４Ｍ－ＫＯＨ水溶液で弱アルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３→１：１）で精製し、標記化合物を得た。収量：８４７ｍｇ（６８．３％）

## 製造例 2

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸の合成:



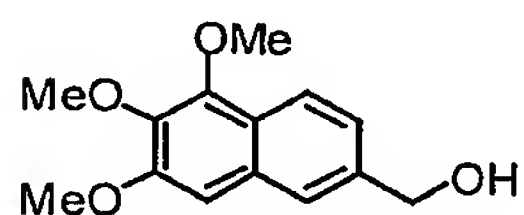
前述の5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリル (5.8 g) をエタノール (40 mL) に溶かし、水酸化カリウム (11.2 g) の水 (10 mL) 溶液を加え、還流下1時間攪拌した。冷却後溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、エーテルで2回洗った後、水層を希塩酸で中和した。次いで酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒留去し、標記化合物を得た。

収量: 5.2 g (85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (d, 1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.55 (d, 1H,  $J=1.5\text{ Hz}$ )

## 製造例 3

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



アルゴン気流下、氷冷下、無水THF (40 mL) に水素化リチウムアルミニウム (579 mg) を加え、次いで5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸 (4.0 g) の無水THF (40 mL) 溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液にエーテル (150 mL) を加え、硫酸ナトリウム十水和物を加え、15分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:2) で精製して、標記化合物を得た。

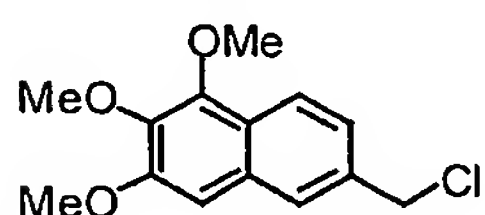


収量：3.8 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.97 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.82 (d, 2H,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.93 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 7.66 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

#### 製造例 4

2-クロロメチルー5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



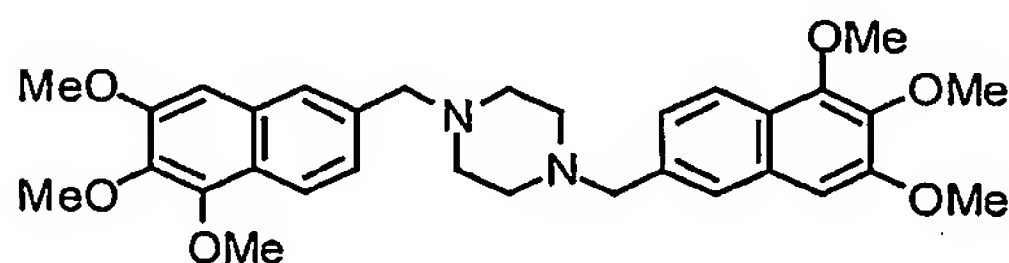
2-ヒドロキシメチルー5,6,7-トリメトキシナフタレン (781 mg) をクロロホルム (6 mL) に溶解し、塩化チオニル (561 mL) を滴下した。室温で5時間攪拌後、氷水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加えてpHを8とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により標記化合物を得た。

収量：608 mg (73%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $1.5\text{ Hz}$ )

#### 実施例 1

N, N'-ビス[(5,6,7-トリメトキシナフタレン-2-イル)メチル]ピペラジンの合成:



2-クロロメチルー5,6,7-トリメトキシナフタレン (418 mg) とピペラジン (63 mg) をDMF (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (207 m



g) を加えて室温で5時間撹拌した。減圧濃縮後、残渣にクロロホルムを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝40：1）で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。

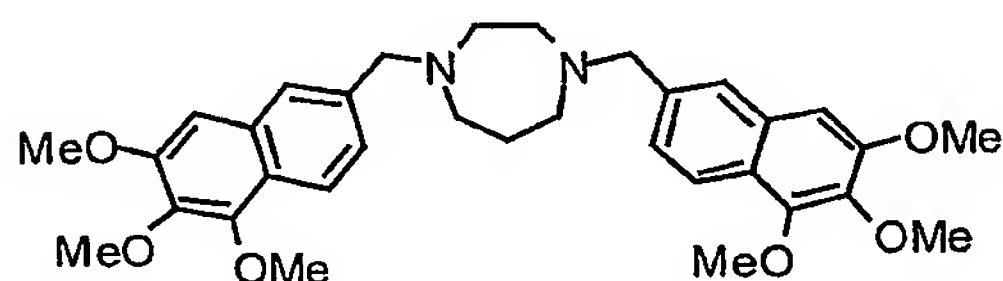
収量：109mg（27%）

$^1\text{H-NMR}$ （塩酸塩，400MHz， $\text{DMSO-d}_6$ ） $\delta$ ：3.35（s，8H），3.89（s，6H），3.94（s，6H），3.99（s，6H），4.29（s，4H），7.11（s，2H），7.56（d，2H， $J=10.2\text{ Hz}$ ），7.95（s，2H），7.96（d，2H， $J=10.2\text{ Hz}$ ）

$m/z$ （EI）：546  $[\text{M}^+]$

## 実施例2

N, N'-ビス[(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成：



2-クロロメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン（607mg）とホモピペラジン（108mg）を実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

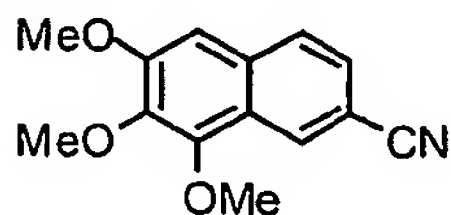
収量：314mg（51%）

$^1\text{H-NMR}$ （塩酸塩，400MHz， $\text{DMSO-d}_6$ ） $\delta$ ：2.30（quint，2H， $J=6.8\text{ Hz}$ ），3.40（t，4H， $J=6.8\text{ Hz}$ ），3.71（s，4H），3.89（s，6H），3.93（s，6H），3.99（s，6H），4.42（s，4H），7.11（s，2H），7.58（dd，2H， $J=8.8\text{ Hz}$ ，1.7Hz），7.96（d，2H， $J=8.8\text{ Hz}$ ），7.98（d，2H， $J=1.7\text{ Hz}$ ）

$m/z$  (EI) : 560  $[M^+]$

#### 製造例 5

6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリルの合成:

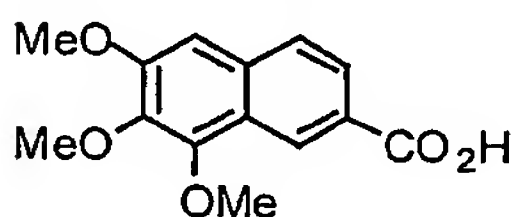


2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド (9.8 g) と 3-シアノプロピオンアルデヒドジメチルアセタール (6.35 mL) とを製造例 1 と同様の条件で処理し、標記化合物を得た。

収量 5.94 g (49%)

#### 製造例 6

6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸の合成:



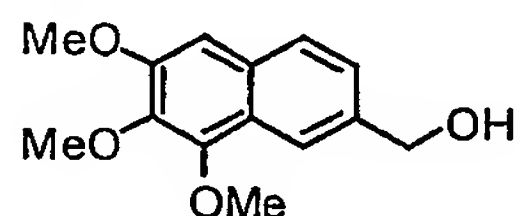
6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリル (2.34 g) を製造例 2 と同様の方法で処理し、標記化合物を得た。

収量 2.3 g (91%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.74 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.04 (dd, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $1.8\text{ Hz}$ ), 8.91 (d, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ )

#### 製造例 7

2-ヒドロキシメチル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレンの合成:



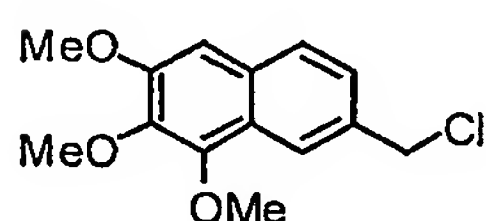
6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸 (5.7 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：5.2 g (96%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.83 (d, 2H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6.95 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $1.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (dd, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $1.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (s, 1H)

### 製造例 8

2-クロロメチルー6, 7, 8-トリメトキシナフタレンの合成:



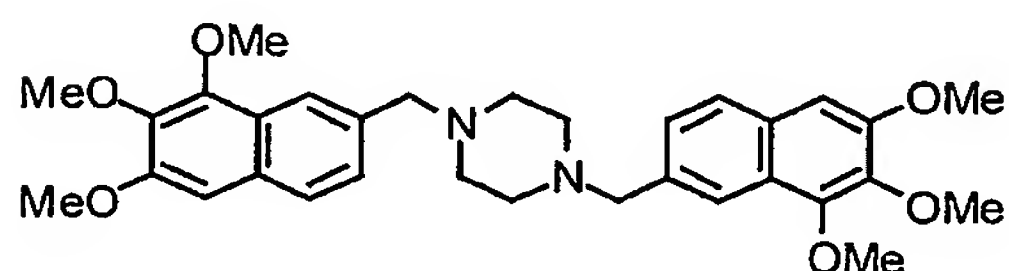
2-ヒドロキシメチルー6, 7, 8-トリメトキシナフタレン (656 mg) を製造例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：508 mg (76%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.97 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $1.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (dd, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $1.8\text{ Hz}$ )

### 実施例 3

N, N'-ビス[(6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル)メチル]ピペラジンの合成:



2-クロロメチルー6, 7, 8-トリメトキシナフタレン (226 mg) とピペラジン (37 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

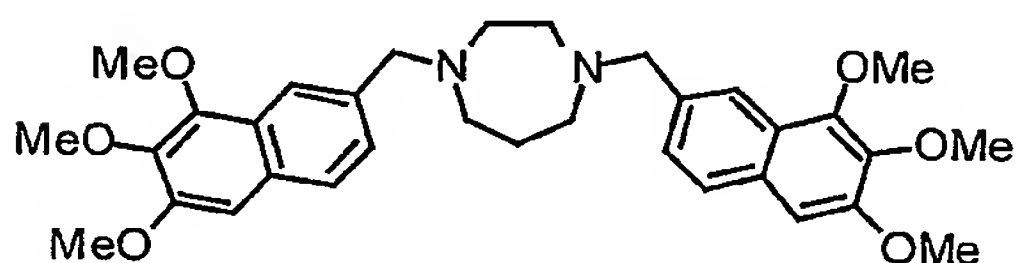
収量：214 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.53 (br, 8H), 3.49 (s, 4H), 3.96 (s, 12H), 4.05 (s, 6H), 6.93 (s, 2H), 7.41 (dd, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 7.63 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.91 (br, 2H)

$m/z$  (EI): 546  $[\text{M}^+]$

#### 実施例 4

N, N'-ビス[(6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成:



2-クロロメチル-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン (222mg) とホモピペラジン (42mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

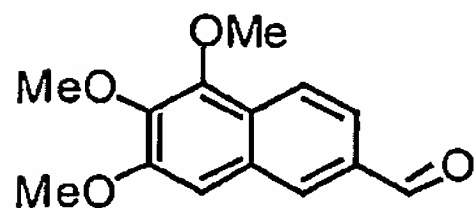
収量: 168mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.86 (br, 2H), 2.77 (t, 4H,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.82 (t, 4H,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.82 (s, 4H), 3.96 (s, 12H), 4.04 (s, 6H), 6.93 (s, 2H), 7.47 (dd, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 7.64 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.91 (br, 2H)

$m/z$  (EI): 560  $[\text{M}^+]$

#### 製造例 9

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒドの合成:



2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (3.78g)

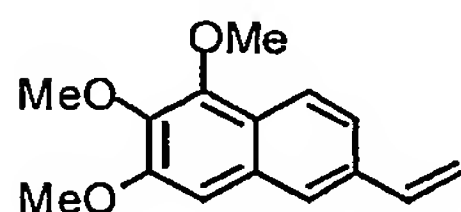
をジクロロメタン（100 mL）に溶解し二クロム酸ピリジウム（8.61 g）を加え室温にて4時間攪拌した。反応液をろ過し、不溶物をクロロホルムで十分洗浄した。ろ液を合せ減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し2M-塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3→1：1）で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物を得た。

収量：3.24 g（86%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：4.01（s, 3H）, 4.02（s, 3H）, 4.05（s, 3H）, 7.10（s, 1H）, 7.82（dd, 1H,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1.6 Hz）, 8.15（d, 1H,  $J=8.7\text{ Hz}$ ）, 8.19（d, 1H,  $J=1.5\text{ Hz}$ ）, 10.11（s, 1H）

#### 製造例 10

5, 6, 7-トリメトキシ-2-ビニルナフタレンの合成：



アルゴン気流下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（2.8 g）を無水THF（10 mL）に懸濁し、 $-20^\circ\text{C}$ で1.7M-tert-ブチルリチウムヘキサン溶液（3.3 mL）を滴下し、室温にて1時間攪拌した後、再度 $-20^\circ\text{C}$ に冷却し、5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド（1.26 g）の無水THF（30 mL）溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：8）で精製し、標記化合物を得た。

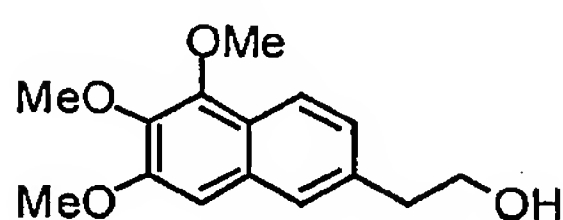
収量1.15 g（93%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：3.93（s, 3H）, 3.98

(s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.31 (d, 1H,  $J=10.9$  Hz), 5.85 (d, 1H,  $J=17.6$  Hz), 6.83 (dd, 1H,  $J=17.5$  Hz,  $10.7$  Hz), 6.90 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H,  $J=8.7$  Hz, 7.59 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz)

### 製造例 1 1

2-(2-ヒドロキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



アルゴン気流下、5,6,7-トリメトキシ-2-ビニルナフタレン (1.215 g) を無水THF (10 mL) に溶かし、0℃で1M-ボランテトラヒドロフラン溶液 (4.7 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。0℃で水 (4 mL) を加え、次いで4M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加えた。0℃で反応液に31%過酸化水素水 (0.5 mL) を加えた後、50℃で50分間攪拌した。続いて溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:8) で精製し、標記化合物を得た。

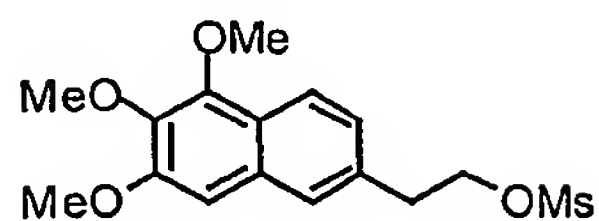
収量: 1.03 g (83.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.02 (br, 1H), 2.95 (d, 1H,  $J=6.6$  Hz), 3.87 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H,  $J=8.5$  Hz,  $1.7$  Hz), 7.50 (s, 1H), 7.97 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz)

### 製造例 1 2

2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタ

レンの合成：

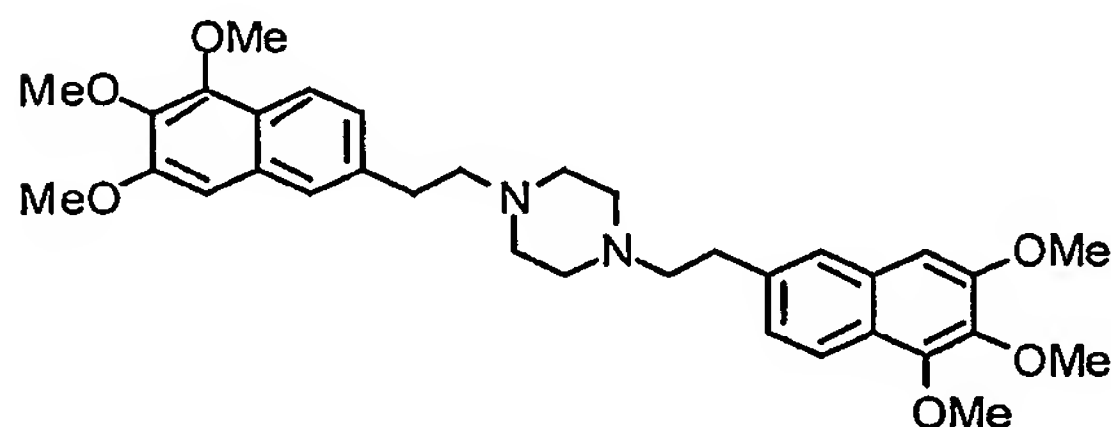


2-(2-ヒドロキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレン (1.26 g) をピリジン (5 mL) に溶かし、0℃でメタンスルホニルクロリド (715 mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗い溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：5) で精製し、標記化合物を得た。  
収量：1.55 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.84 (s, 3H), 3.18 (t, 2H,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.49 (t, 2H,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.90 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H,  $J=9.4\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ ), 7.54 (s, 1H), 8.00 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

#### 実施例 5

N, N'-ビス[2-(5,6,7-トリメトキシナフタレン-2-イル)エチル]ピペラジンの合成：



2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレン (374 mg) とピペラジン (43 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：65 mg (23%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.64-2.74 (m, 12H

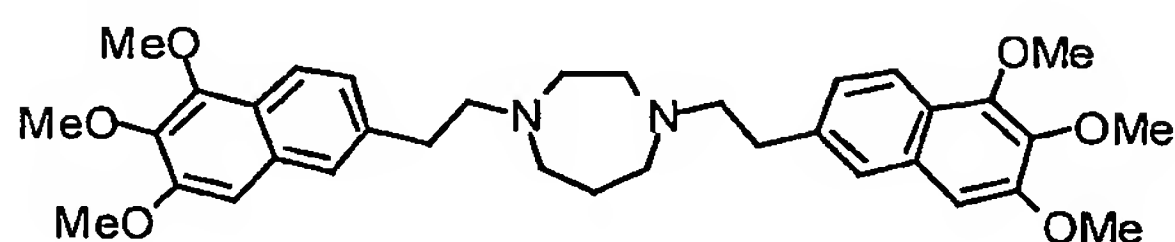


), 2.89–3.00 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.03 (s, 6H), 6.89 (s, 2H) 7.23 (dd, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $1.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (s, 2H), 7.96 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

$m/z$  (EI) : 574  $[M^+]$

#### 実施例 6

N, N'-ビス [2-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) エチル] ホモピペラジンの合成:



2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (225 mg) とホモピペラジン (52 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

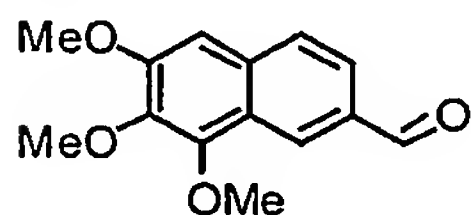
収量: 58 mg (33%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79–1.82 (m, 2H), 2.75–2.85 (m, 16H), 3.84 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 6.79 (s, 2H), 7.11 (dd, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $1.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (s, 2H), 7.86 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

$m/z$  (EI) : 588  $[M^+]$

#### 製造例 13

6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒドの合成:



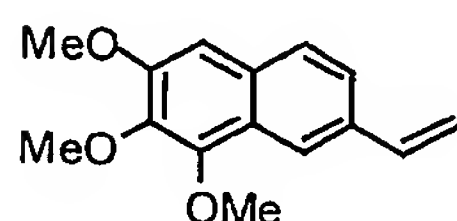
2-ヒドロキシメチルー6, 7, 8-トリメトキシナフタレン (4.41 g) を製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.33 g (77%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.87 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 8.55 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 10.11 (s, 1H)

#### 製造例 14

6, 7, 8-トリメトキシ-2-ビニルナフタレンの合成：



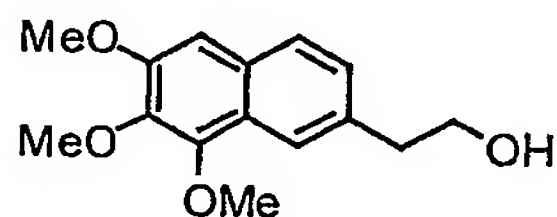
6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (1.23 g) を製造例 10 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：985 mg (80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.97 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 5.28 (d, 1H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 5.83 (d, 1H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.82-6.93 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 7.64 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.95 (br, 1H),

#### 製造例 15

2-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7, 8-トリメトキシナフタレンの合成：



6, 7, 8-トリメトキシ-2-ビニルナフタレン (735 mg) を製造例 11 と同様に処理し、標記化合物を得た。

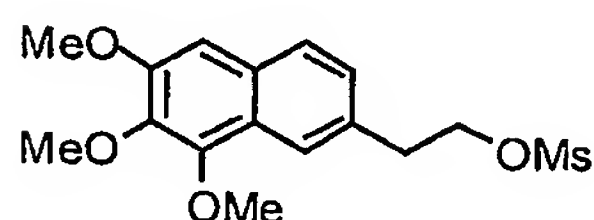
収量：668 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.02 (t, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.93 (t, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.97 (s, 6H), 4.

0.5 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 1.7 Hz), 7.65 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.88 (br, 1H)

#### 製造例 16

2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成:



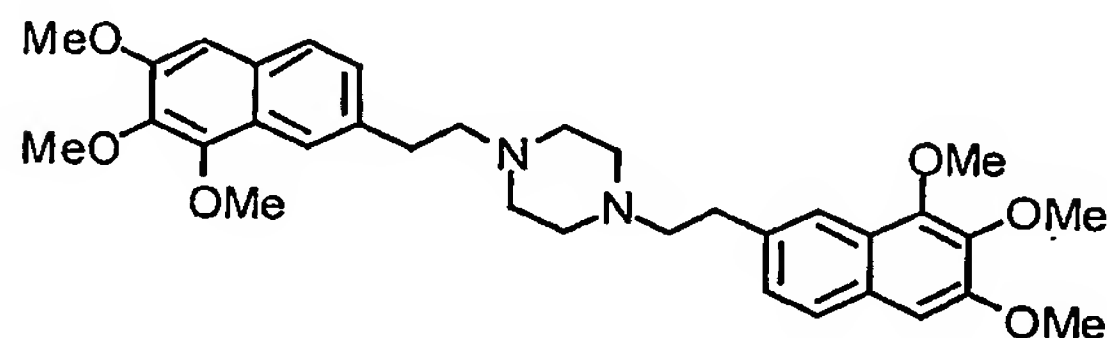
2-(2-ヒドロキシエチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン (668 mg) を製造例 12 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 922 mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.21 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 2.97 (s, 6H), 4.01 (s, 8H), 4.50 (t, 2H,  $J=2.8$  Hz), 6.93 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 1.7 Hz), 7.66 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.88 (br, 1H)

#### 実施例 7

N, N'-ビス[2-(6,7,8-トリメトキシナフタレン-2-イル)エチル]ピペラジンの合成:



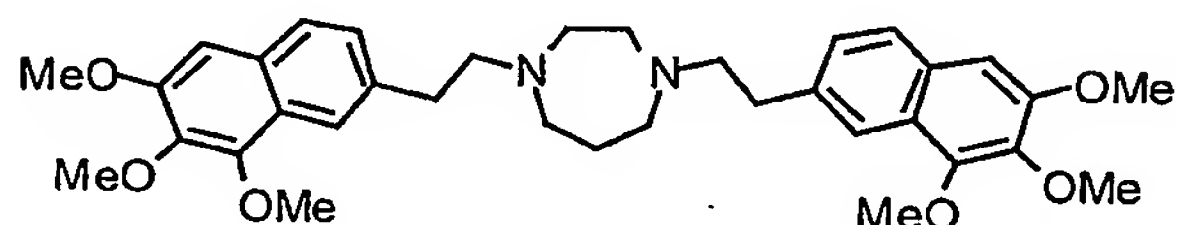
2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン (230 mg) とピペラジン (29 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 13 mg (7%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.63 (br, 8H), 2.70 (t, 4H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.95 (t, 4H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.57 (br, 4H), 3.96 (s, 12H), 4.05 (s, 6H), 6.92 (s, 2H), 7.24 (dd, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 7.62 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.84 (d, 2H,  $J=1.7\text{Hz}$ )  
 $m/z$  (EI): 574 [ $\text{M}^+$ ]

#### 実施例 8

N, N'-ビス[2-(6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル)エチル]ホモピペラジンの合成:



2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-6, 7, 8-トリメトキシナフタレン (164mg) とホモピペラジン (24mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

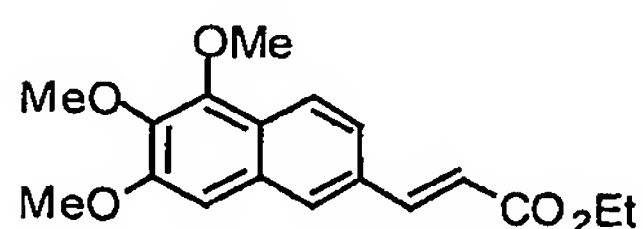
収量: 79mg (56%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90 (br, 2H), 2.82-2.98 (m, 16H), 3.96 (s, 12H), 4.05 (s, 6H), 6.92 (s, 2H), 7.24 (dd, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.85 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 588 [ $\text{M}^+$ ]

#### 製造例 17

3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロペン酸エチルの合成:



アルゴン雰囲気下-10℃にてTHF (2.5mL) に55%水素化ナトリウム

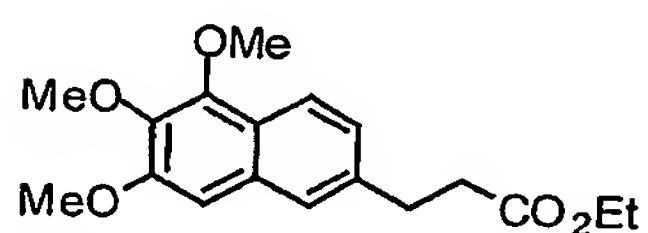
ム (241 mg) を懸濁し、ジエチルホスホ酢酸エチル (1.23 g) の THF 溶液 (5 mL) を滴下し 30 分間攪拌した。次に 5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (1.23 g) の THF 溶液 (10 mL) を滴下し -10°C で 30 分間、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し 2M-塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で精製し、標記化合物を得た。

収量 : 1.79 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.98 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.24 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.53 (d, 1H,  $J=16.1$  Hz), 6.96 (s, 1H), 7.55 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.78 (s, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J=16.1$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz)

#### 製造例 18

3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成 :



3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチル (1.70 g) をメタノール (20 mL) に溶解し 10%パラジウム炭素 (510 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を濃縮して、標記化合物を得た。

収量 : 1.28 g (81%)

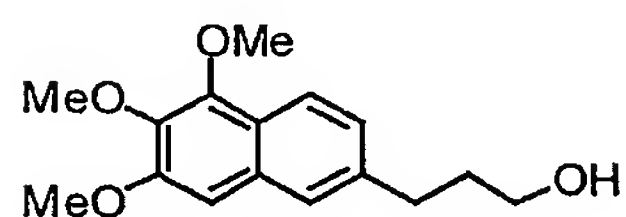
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 2.68 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz), 3.07 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)

), 4.13 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.89 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H,  $J=8.6$  Hz, 1.6 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.96 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz)

#### 製造例 19

2-(3-ヒドロキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成

:



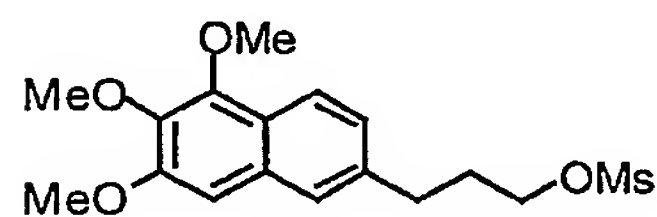
3-(5,6,7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸エチル (1.28 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記目的物を得た。

収量: 1.13 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (s, 1H), 1.93–2.00 (m, 2H), 2.84 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 3.71 (dd, 2H,  $J=6.3$  Hz, 2.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H,  $J=8.6$  Hz, 1.7 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.96 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz)

#### 製造例 20

2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



2-(3-ヒドロキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシナフタレン (1.26 g) を製造例 12 と同様に処理し、標記化合物を得た。

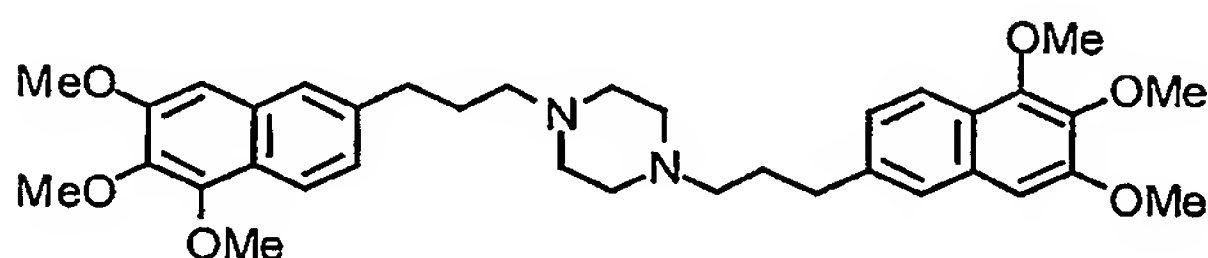
収量: 1.55 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (quint, 2H,  $J$

=7.8 Hz), 2.90 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.00 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.25 (t, 3H, J=7.8 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 1.7 Hz), 7.63 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.83 (d, 1H, J=1.7 Hz)

### 実施例 9

N, N'-ビス[3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピル]ピペラジンの合成:



2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (213 mg) とピペラジン (26 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 152 mg (84%)

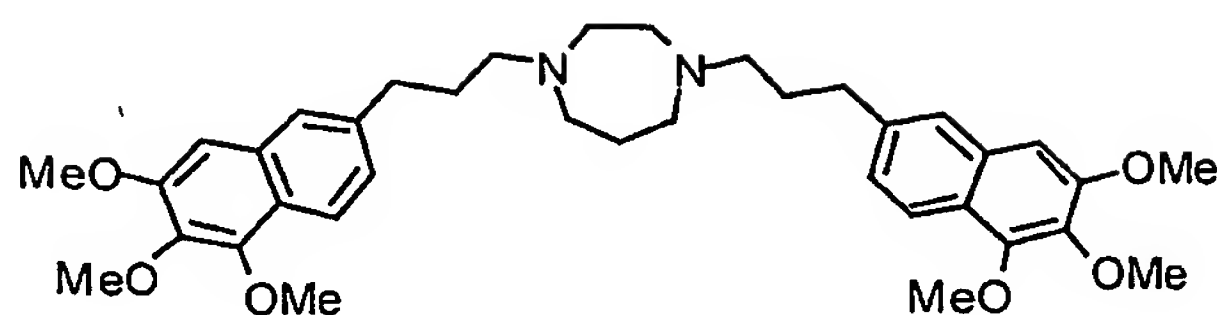
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85–1.93 (m, 4H), 2.40 (t, 4H, J=7.6 Hz), 2.49 (br, 8H), 2.75 (t, 4H, J=7.6 Hz), 3.95 (s, 12H), 4.03 (s, 6H), 6.88 (s, 2H), 7.20 (dd, 2H, J=8.5 Hz, 1.5 Hz), 7.46 (d, 2H), 7.94 (d, 2H, J=8.5 Hz)

$m/z$  (EI): 602 [ $\text{M}^+$ ]

### 実施例 10

N, N'-ビス[3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピル]ホモピペラジンの合成:





2- (3-メタンスルホニルオキシプロピル) -5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (213 mg) とホモピペラジン (30 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

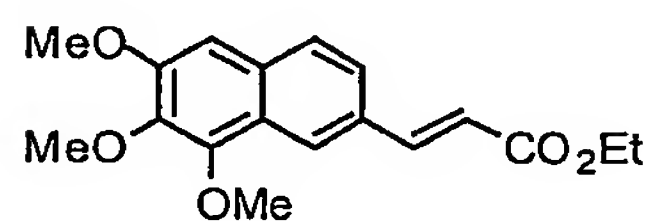
収量: 155 mg (84%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–1.90 (m, 6H), 2.53 (t, 4H,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.69–2.77 (m, 12H), 3.95 (s, 12H), 4.03 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 7.20 (dd, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $1.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (s, 2H), 7.94 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

$m/z$  (EI): 616 [ $\text{M}^+$ ]

#### 製造例 21

3- (6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロペン酸エチルの合成:



6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (985 mg) とジエチルホスホ酢酸エチル (1.05 mL) とを製造例17と同様に処理し、標記化合物を得た。

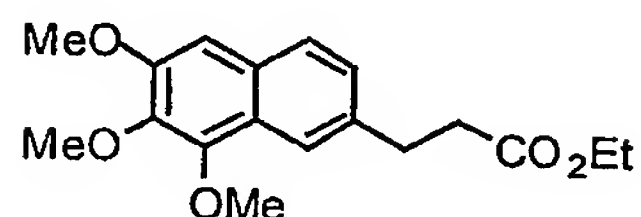
収量 1.33 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (t, 3H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.29 (q, 2H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.52 (d, 1H,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.94 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H,  $J=12.6\text{ Hz}$ , 1.

7 Hz), 7.67 (d, 1H,  $J=12.6$  Hz), 7.84 (d, 1H,  $J=15.8$  Hz), 8.15 (br, 1H)

## 製造例 22

3-(6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成:



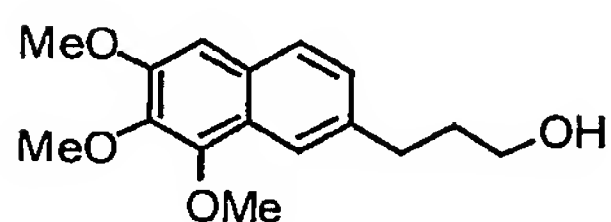
3-(6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロペン酸エチル (1.33 g) を製造例 18 と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量: 1.04 g (82%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 2.70 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 3.10 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.14 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.92 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 1.7 Hz), 7.62 (d, 1H,  $J=12.6$  Hz), 7.84 (br, 1H)

## 製造例 23

2-(3-ヒドロキシプロピル)-6, 7, 8-トリメトキシナフタレンの合成:



3-(6, 7, 8-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチル (1.04 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記目的物を得た。

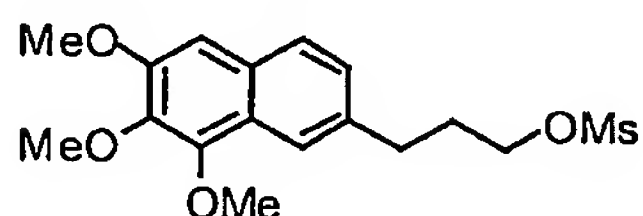
収量: 860 mg (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98 (quint, 2H,  $J=8.1$  Hz), 2.86 (t, 2H,  $J=8.1$  Hz), 3.66-3.74

(m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.84 (br, 1H)

#### 製造例 24

2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-6,7,8-トリメトキシナフタレンの合成:



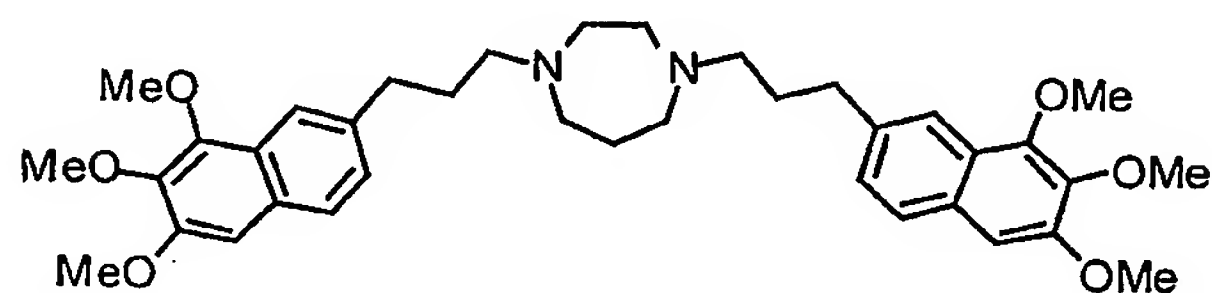
2-(3-ヒドロキシプロピル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン (720 mg) を製造例 12 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 922 mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (quint, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.84 (s, 3H), 2.90 (t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.97 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.26 (t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.93 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (br, 1H)

#### 実施例 11

N, N'-ビス[3-(6,7,8-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピル]ホモピペラジンの合成:



2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン (479 mg) とホモピペラジン (67 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

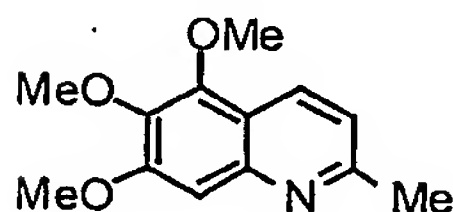
収量：282mg (69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.82–1.96 (m, 6H), 2.57 (t, 4H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.72–2.82 (m, 12H), 3.96 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.04 (s, 6H), 6.92 (s, 2H), 7.24 (dd, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.81 (s, 2H)

$m/z$  (EI) : 616  $[\text{M}^+]$

#### 製造例 25

2-メチルー5, 6, 7-トリメトキシキノリンの合成：



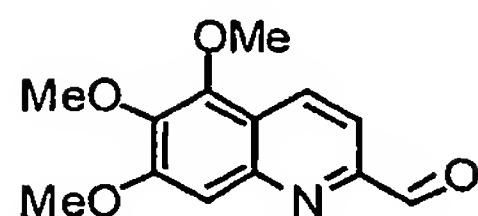
3, 4, 5-トリメトキシアニリン (3.1g) の6N-塩酸 (20mL) 溶液を100°Cに加温し、クロトンアルデヒド (1.5mL) をゆっくりと滴下し、そのまま3.5時間攪拌した。放冷後反応液をエーテルで洗い、水層を炭酸カリウム溶液でアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2→1：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.98g (50%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.69 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.15 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.19 (s, 1H), 8.24 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ )

#### 製造例 26

5, 6, 7-トリメトキシキノリン-2-カルボアルデヒドの合成：



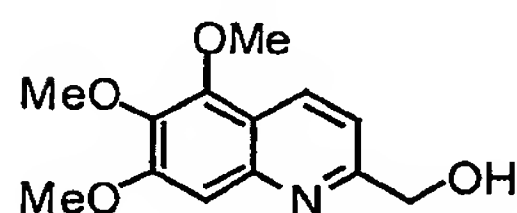
二酸化セレン（980mg）をジオキサン（12mL）と水（0.5mL）の混合溶媒に懸濁し、45℃に加温した。そこへ2-メチルー5,6,7-トリメトキシキノリン（1.97g）のジオキサン（3mL）溶液をゆっくりと滴下し、105℃に加温して1.5時間攪拌した。放冷後、不溶物をろ去しろ液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.40g（67%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：4.04（s, 3H）, 4.06（s, 3H）, 4.08（s, 3H）, 7.38（s, 1H）, 7.91（d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ）, 8.51（dt, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ , 0.3Hz）, 10.18（d, 1H,  $J=0.7\text{Hz}$ ）

#### 製造例27

2-ヒドロキシメチルー5,6,7-トリメトキシキノリンの合成：



メタノール（30mL）とTHF（30mL）の混合溶媒に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（418mg）、次いで5,6,7-トリメトキシキノリン-2-カルボアルデヒド（2.14g）を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）で精製し、標記化合物を得た。

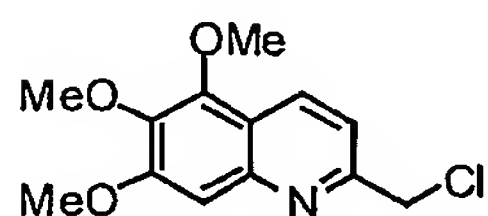
収量：1.45g（理論量）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：3.98（s, 3H）, 4.02（s, 3H）, 4.07（s, 3H）, 4.28（br, 1H）, 4.87（s,

2 H), 7.16 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.23 (s, 1H), 8.33 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz)

### 製造例 28

2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシキノリンの合成:



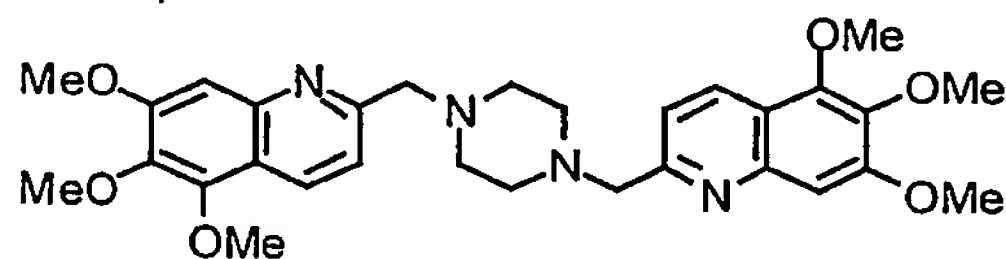
2-ヒドロキシメチルー5, 6, 7-トリメトキシキノリン (1.45 g) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、氷冷下塩化チオニル (1.7 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。減圧濃縮後、炭酸カリウム水を加えてアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 1.34 g (88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.45 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 8.39 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz)

### 実施例 12

N, N'-ビス[(5, 6, 7-トリメトキシキノリン-2-イル)メチル]ピペラジンの合成:



2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシキノリン (400 mg) とピペラジン (65 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

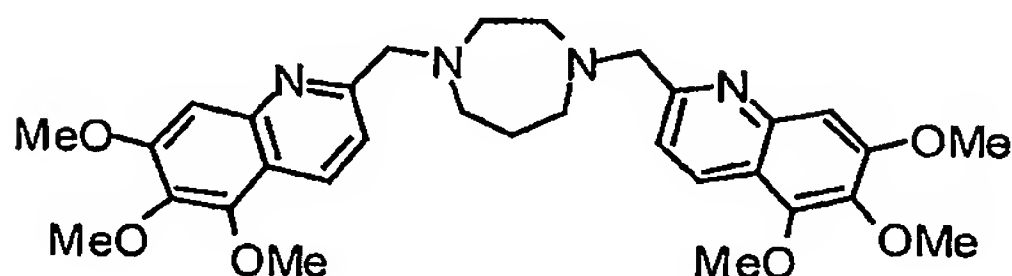
収量：400mg (97%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (br, 8H), 3.80 (s, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 4.05 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.31 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ )

$m/z$  (EI) : 548 [ $\text{M}^+$ ]

### 実施例 13

N, N'-ビス[(5, 6, 7-トリメトキシキノリン-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成:



2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシキノリン (400mg) とホモピペラジン (765mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

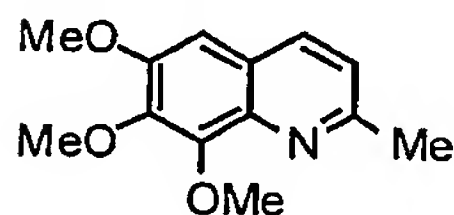
収量：331mg (78%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.88 (br, 2H), 2.75-2.79 (m, 8H), 3.95 (s, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 7.22 (s, 2H), 7.56 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.32 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ )

$m/z$  (EI) : 562 [ $\text{M}^+$ ]

### 製造例 29

2-メチルー6, 7, 8-トリメトキシキノリンの合成:



2, 3, 4-トリメトキシアニリン (5.2g) を製造例25と同様に処理し、



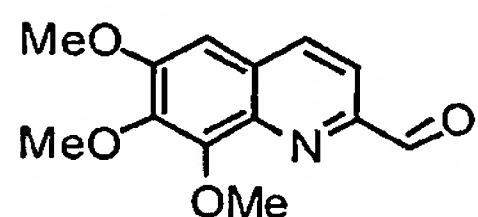
標記化合物を得た。

収量：4.2 g (67%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.18 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

### 製造例 30

6, 7, 8-トリメトキシキノリン-2-カルボアルデヒドの合成：



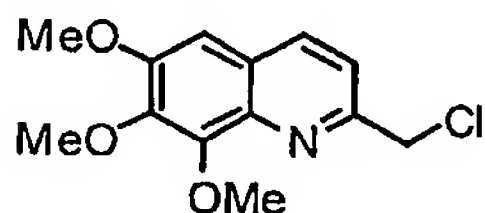
2-メチルー6, 7, 8-トリメトキシキノリン (4.2 g) を製造例 26 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：2.37 g (51%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.04 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.96 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.13 (dt, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 0.5 Hz), 10.17 (s, 1H)

### 製造例 31

2-クロロメチルー6, 7, 8-トリメトキシキノリンの合成：



6, 7, 8-トリメトキシキノリン-2-カルボアルデヒド (742 mg) を製造例 27 及び製造例 28 と同様に処理し、標記化合物を得た。

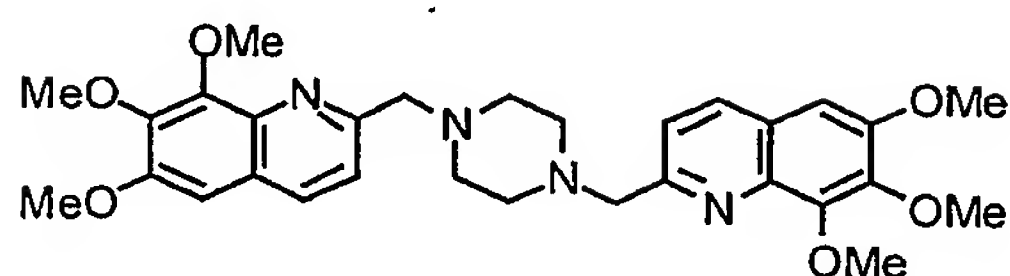
収量：714 mg (89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.99 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.87 (s,

1 H) , 7. 5 3 ( d , 1 H , J = 8. 4 H z ) , 8. 0 4 ( d , 1 H , J = 8. 4 H z )

#### 実施例 1 4

N, N' -ビス [ ( 6 , 7 , 8 -トリメトキシキノリン-2-イル) メチル] ピペラジンの合成 :



2-クロロメチルー6, 7, 8-トリメトキシキノリン (336 mg) とピペラジン (54 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

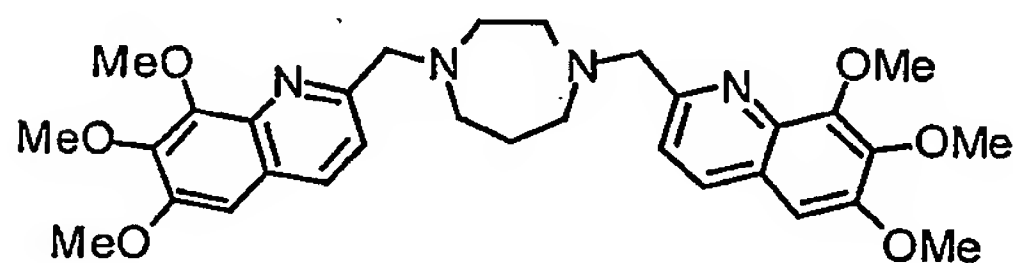
収量 : 330 mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2. 6 3 (b r , 8 H) , 3. 8 8 (s , 4 H) , 3. 9 7 (s , 6 H) , 4. 0 3 (s , 6 H) , 4. 1 6 (s , 6 H) , 6. 8 5 (s , 2 H) 7. 5 4 (d , 2 H , J = 8. 4 H z) , 7. 9 6 (d , 2 H , J = 8. 4 H z)

$m/z$  (E I) : 548 [ $\text{M}^+$ ]

#### 実施例 1 5

N, N' -ビス [ ( 6 , 7 , 8 -トリメトキシキノリン-2-イル) メチル] ホモピペラジンの合成 :



2-クロロメチルー6, 7, 8-トリメトキシキノリン (350 mg) とホモピペラジン (65 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

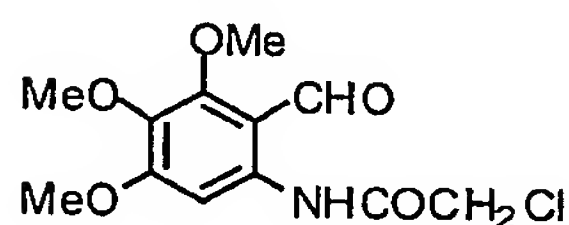
収量：241mg (66%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.86 (br, 2H), 2.82 (br, 4H), 2.87 (t, 4H,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.97 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 4.03 (s, 6H), 4.16 (s, 6H), 6.85 (s, 2H), 7.62 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ )

$m/z$  (EI) : 562 [ $\text{M}^+$ ]

### 製造例 32

N-(6-ホルミル-3,4,5-トリメトキシフェニル)クロロアセトアミドの合成:



6-ニトロ-2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒド (4.0g) をメタノール (40mL) と THF (20mL) に溶解し、10%パラジウム炭素を加え水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4→1:3) で精製し、6-アミノ-2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒドを3.1g得た。これをただちにジクロロメタン (35mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.2mL) を加えた。氷冷下、塩化クロロアセチル (1.78mL) を滴下し、室温で一夜撹拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4→1:3) で精製し、標記化合物を得た。

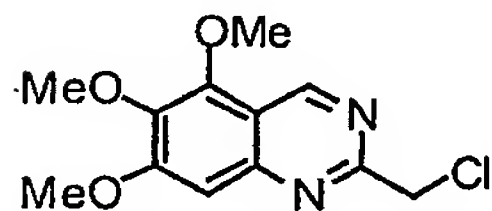
収量：2.74g (58%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.85 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 8.23 (s,

1 H) , 1 0 . 2 4 ( s , 1 H)

### 製造例 3 3

2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシ-1, 3-キナゾリンの合成:



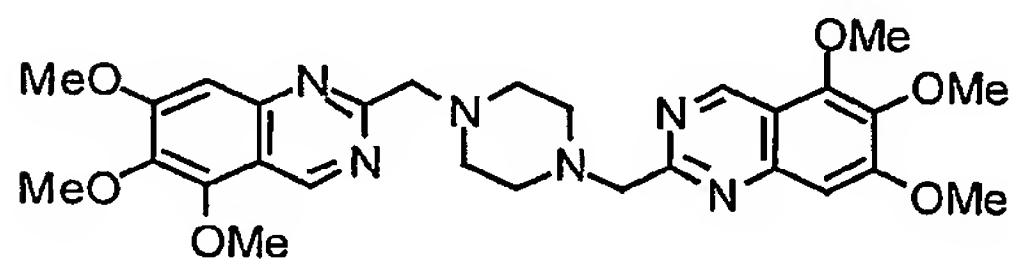
N-(6-ホルミル-3, 4, 5-トリメトキシフェニル) クロロアセトアミド (3.36 g) をアンモニアガスを飽和させたメタノール (60 mL) と THF (10 mL) に溶解し、室温で8時間撹拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3→1:2) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 1.32 g (42%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)

### 実施例 1 6

N, N'-ビス[(5, 6, 7-トリメトキシ-1, 3-キナゾリン-2-イル)メチル]ピペラジンの合成:



2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシ-1, 3-キナゾリン (250 mg) とピペラジン (40 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 172 mg (67%)

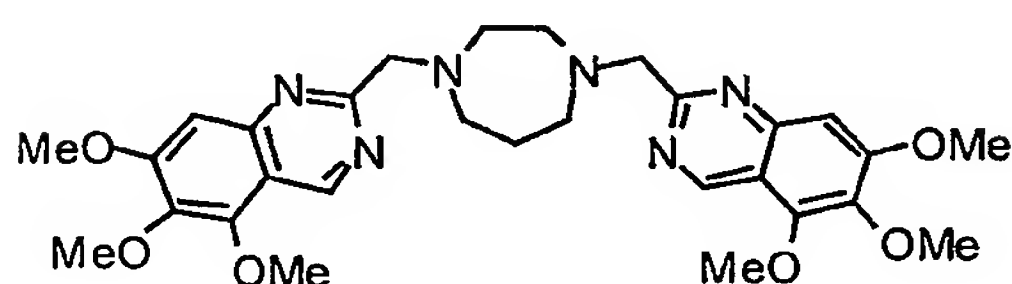
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.68 (br, 8H), 3.86 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.05 (s,

6 H) , 7. 0 7 ( s , 2 H ) , 9. 3 8 ( s , 2 H )

m / z ( E I ) : 5 5 0 [ M <sup>+</sup> ]

#### 実施例 1 7

N, N' -ビス [ ( 5 , 6 , 7 -トリメトキシ-1 , 3 -キナゾリン-2 -イル ) メチル ] ホモピペラジンの合成 :



2 -クロロメチルー 5 , 6 , 7 -トリメトキシ-1 , 3 -キナゾリン ( 2 8 0 m g ) とホモピペラジン ( 5 2 m g ) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

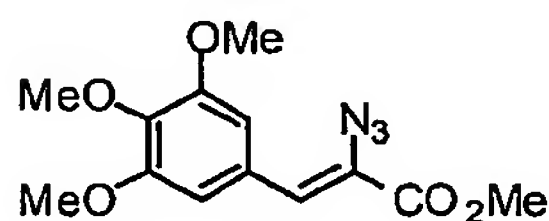
収量 : 2 2 0 m g ( 7 5 % )

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1. 9 1 ( b r , 2 H ) , 2. 9 2 - 3. 0 1 ( m , 8 H ) , 3. 9 6 ( s , 6 H ) , 4. 0 2 ( s , 6 H ) , 4. 0 7 ( s , 4 H ) , 4. 1 3 ( s , 6 H ) , 7. 1 3 ( s , 2 H ) , 9. 4 5 ( s , 2 H )

m / z ( E I ) : 5 6 4 [ M <sup>+</sup> ]

#### 製造例 3 4

3 - ( 3 , 4 , 5 -トリメトキシフェニル ) -2 -アジドプロペン酸メチルの合成 :



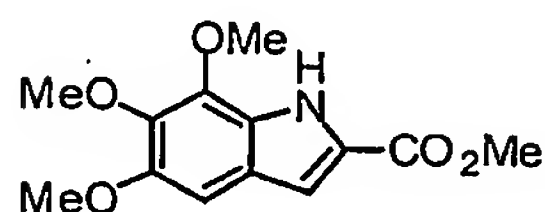
3 , 4 , 5 -トリメトキシベンズアルデヒド ( 9 9 2 m g ) 、アジド酢酸メチル ( 2. 9 1 g ) を無水メタノール ( 2 m L ) に溶解し、アルゴン気流下 0 ° C でナトリウム ( 5 8 2 m g ) の無水メタノール溶液 ( 1 0 m L ) を 2 時間かけて滴下した。反応液をそのまま 3 0 分間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣に水を加えて

析出する結晶をろ取し、水洗乾燥して標記化合物を得た。

収量：1.2 g (81%)

### 製造例 35

5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチルの合成：



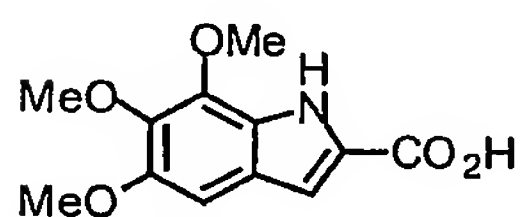
三ッロフラスコにキシレン (15 mL) を入れ還流下撹拌し、次いで3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-アジドプロペン酸メチル (1.2 g) のキシレン溶液 (30 mL) を3時間かけて滴下し、1時間環流し、減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、標記化合物を得た。

収量：960 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.10 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 8.88 (br, 1H)

### 製造例 36

5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボン酸の合成：



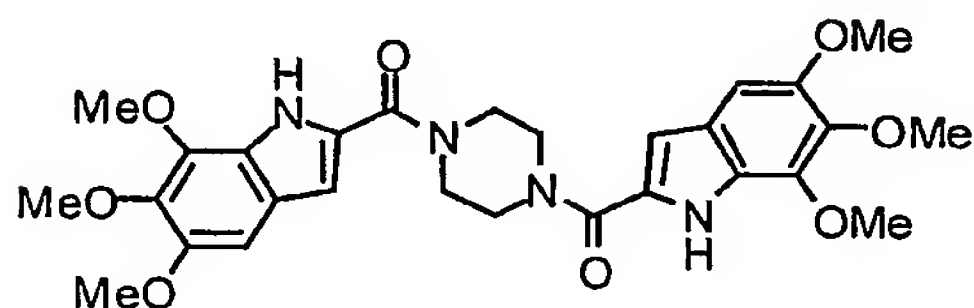
5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチル (700 mg) をメタノール (13 mL) に溶解し、粉末状水酸化カリウム (450 mg) を加え、還流下3時間撹拌した。放冷後、減圧濃縮し残渣に水を加えて溶解し、水層をエーテルで洗浄した。続いて水層を希塩酸で中和し、析出する結晶をろ取乾燥して、標記化合物を得た。

収量：604 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 9.79 (br, 1H)

### 製造例 37

N, N'-ビス(5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボニル)ピペラジンの合成:

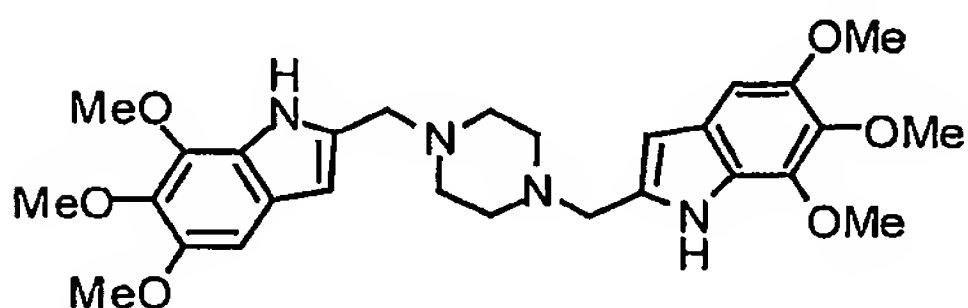


5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボン酸 (300 mg) とピペラジン (52 mg) とをジクロロメタン (5 mL) に溶解し、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (232 mg)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg) を加えて室温にて一夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、希塩酸、希水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 310 mg (理論量)

### 実施例 18

N, N'-ビス[(5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-イル)メチル]ピペラジンの合成:



N, N'-ビス(5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボニル)ピペラジン (148 mg) を THF (5 mL) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (10 mg) を徐々に加えた。混合物を室温に戻して 6 時間攪拌し、硫

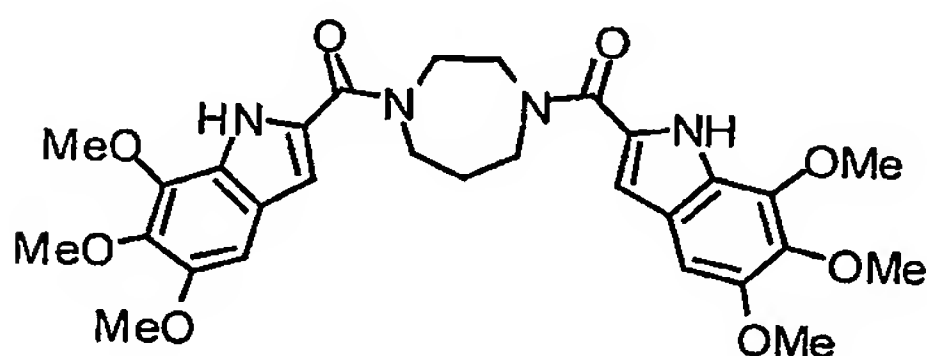
酸ナトリウム十水和物を加えた。ろ過後ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：107mg（79%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：2.51（br, 8H）, 3.63（s, 4H）, 3.88（s, 6H）, 3.90（s, 6H）, 4.07（s, 6H）, 6.24（s, 2H）, 6.76（s, 2H）, 8.44（s, 2H）  
 $m/z$ ：524  $[\text{M}^+]$

### 製造例38

N, N'-ビス（5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボニル）ホモピペラジンの合成：



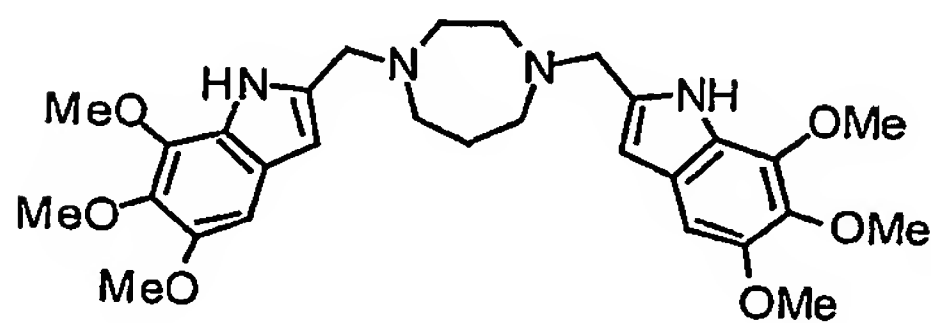
5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボン酸（300mg）とホモピペラジン（60mg）とを製造例37と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：309mg（92%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：3.90（s, 3H）, 3.93（s, 3H）, 4.07（s, 3H）, 6.82（s, 1H）, 7.10（s, 1H）, 8.88（br, 1H）

### 実施例19

N, N'-ビス〔（5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-イル）メチル〕ホモピペラジンの合成：





N, N' -ビス (5, 6, 7-トリメトキシインドール-2-カルボニル) ホモピペラジン 148 mg を実施例 18 と同様に処理し、標記化合物を遊離塩基として得た。

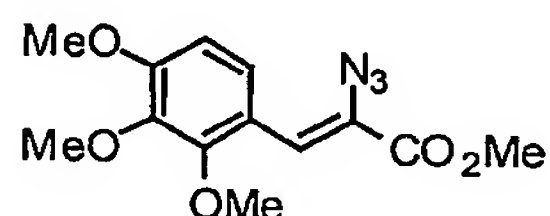
収量 : 59 mg (21%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.83 (br, 2H), 2.75 (br, 4H), 2.78 (t, 4H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.78 (s, 4H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 6.23 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 8.91 (br, 2H)

$m/z$  (EI) : 538 [ $\text{M}^+$ ]

#### 製造例 39

3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-アジドプロペン酸メチルの合成 :

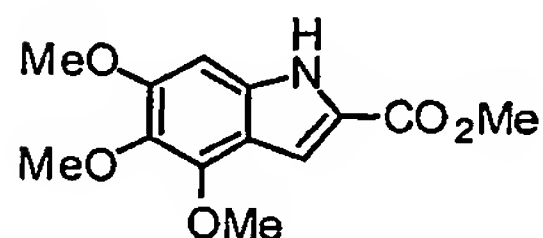


2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド (6.1 g) を製造例 34 と同様な方法で処理し、標記化合物を得た。

収量 : 8.05 g (88%)

#### 製造例 40

4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチルの合成 :



3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-アジドプロペン酸メチル (8.0 g) を製造例 35 と同様に処理し、標記化合物を得た。

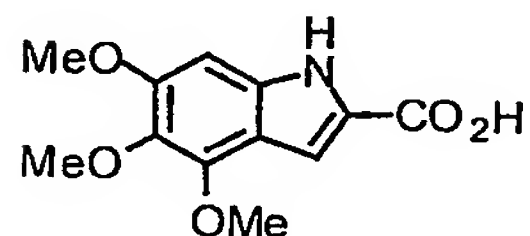
収量 : 5.74 g, (80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.59 (d,

1 H,  $J = 0.6$  Hz), 7.28 (dd, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 0.6 Hz), 8.78 (br, 1 H)

#### 製造例 4 1

4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸の合成:



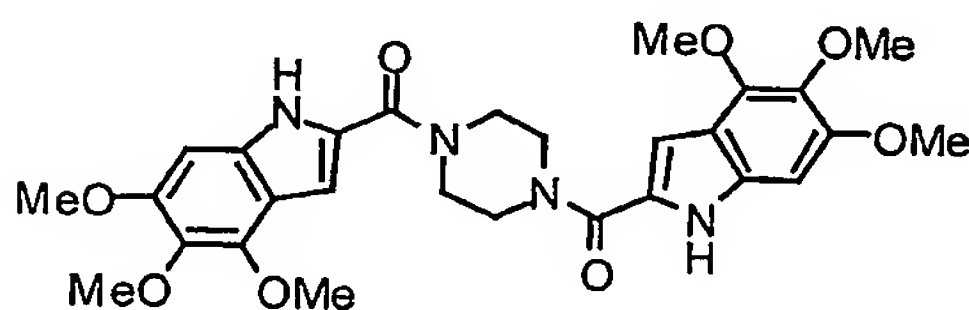
4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチル (700 mg) を製造例 3 6 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 592 mg (89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.69 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H,  $J = 2.3$  Hz), 11.57 (br, 1 H)

#### 製造例 4 2

N, N'-ビス (4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル) ピペラジンの合成:

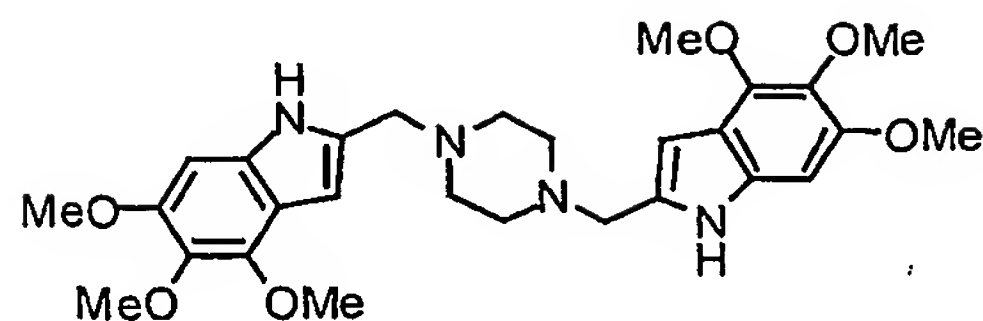


4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸 (290 mg) とピペラジン (50 mg) とを製造例 3 7 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 160 mg (53%)

#### 実施例 2 0

N, N'-ビス [(4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-イル) メチル] ピペラジンの合成:



N, N' -ビス (4, 5, 6 -トリメトキシインドール -2 -カルボニル) ピペラジン (100 mg) を実施例 18 と同様に処理し、標記化合物を遊離塩基として得た。

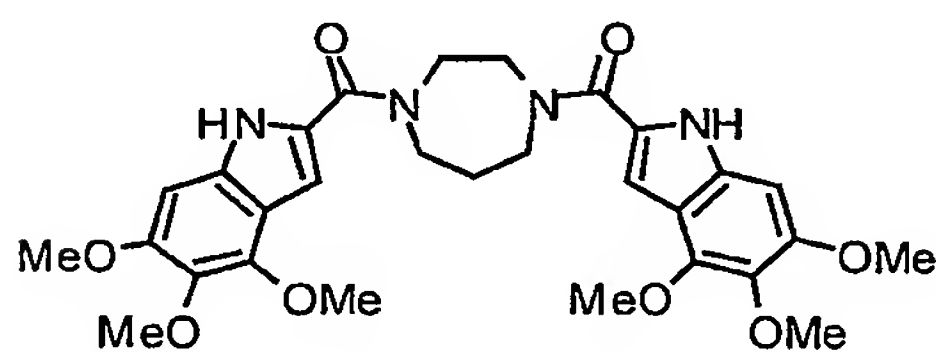
収量 : 36 mg (38%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.58 (br, 8H), 3.61 (s, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 4.09 (s, 6H), 6.38 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 8.40 (br, 2H)

$m/z$  (EI) : 524  $[\text{M}^+]$

#### 製造例 43

N, N' -ビス (4, 5, 6 -トリメトキシインドール -2 -カルボニル) ホモピペラジンの合成 :

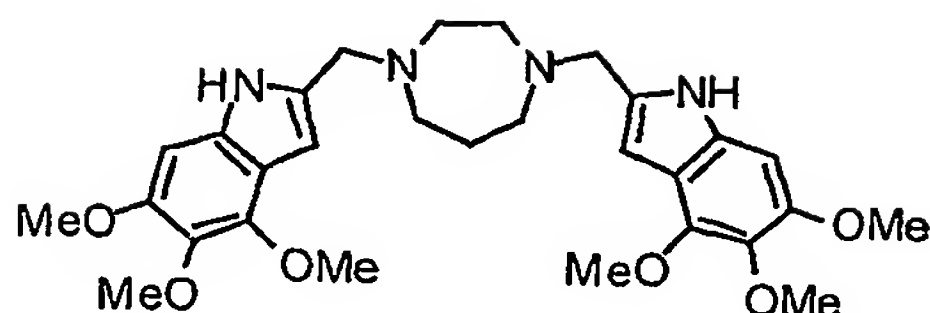


4, 5, 6 -トリメトキシインドール -2 -カルボン酸 (290 mg) とホモピペラジン (58 mg) とを製造例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量 : 182 mg (58%)

#### 実施例 21

N, N' -ビス [(4, 5, 6 -トリメトキシインドール -2 -イル) メチル] ホモピペラジンの合成 :



N, N' -ビス (4, 5, 6 -トリメトキシインドール -2 -カルボニル) ホモピペラジン 170 mg を実施例 18 と同様に処理し、標記化合物を遊離塩基として得た。

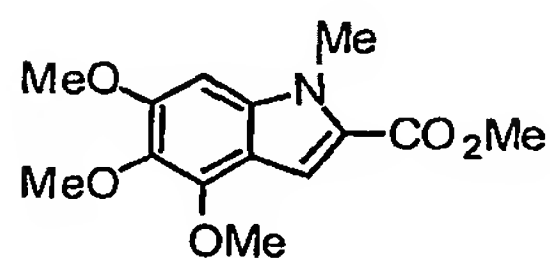
収量 : 78 mg (48%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.83 (br, 2H), 2.76 (br, 4H), 2.80 (t, 4H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.79 (s, 4H), 3.86 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 4.08 (s, 6H), 6.37 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 9.21 (br, 2H)

$m/z$  (EI) : 538  $[\text{M}^+]$

#### 製造例 44

N-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチルの合成 :



3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-アジドプロパン酸メチル (799 mg)、カリウム *tert*-ブトキシド (438 mg)、18-クラウン-6 (71 mg) を無水ベンゼン (60 mL) に溶解し 15 分間攪拌した。次いでヨードメタン (0.28 mL) を加え、一夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物を得た。

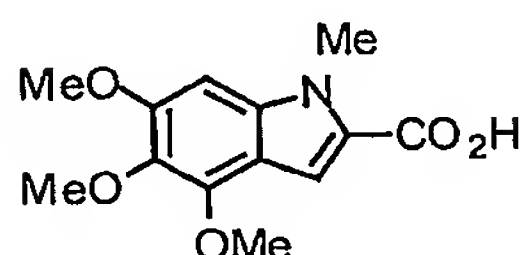
収量 : 768 mg (91%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.87 (s, 3H), 3.89

(s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H)

#### 製造例 45

N-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸の合成:



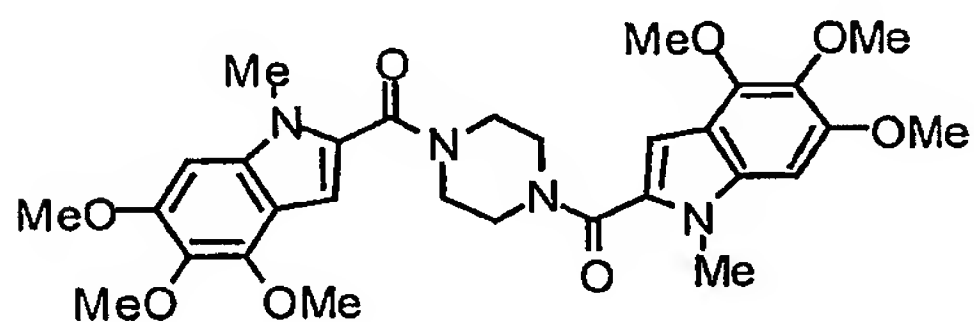
N-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチル (190 mg) を製造例 36 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 134 mg (78%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

#### 製造例 46

N, N'-ビス(1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル)ピペラジンの合成:



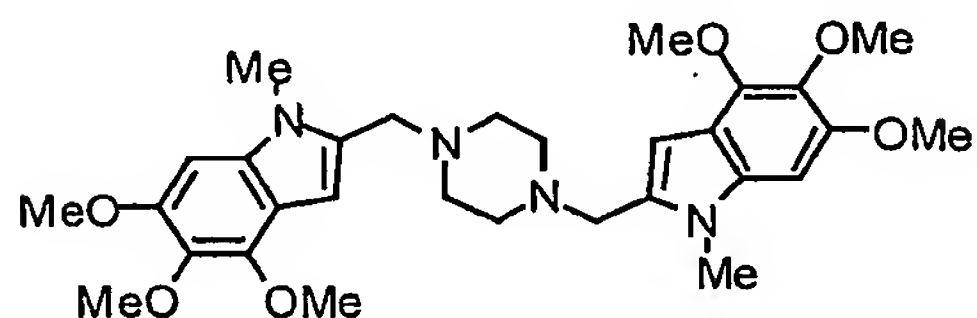
N-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸 (200 mg) とピペラジン (35 mg) とを製造例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 200 mg (93%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.81 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.89 (br, 8H), 3.95 (s, 6H), 4.09 (s, 6H), 6.53 (s, 2H), 6.69 (s, 2H)

## 実施例 22

N, N' -ビス [(1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-イル)メチル] ピペラジンの合成:



N, N' -ビス (1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル) ピペラジン 145 mg を実施例 18 と同様に処理し、標記化合物を得た。

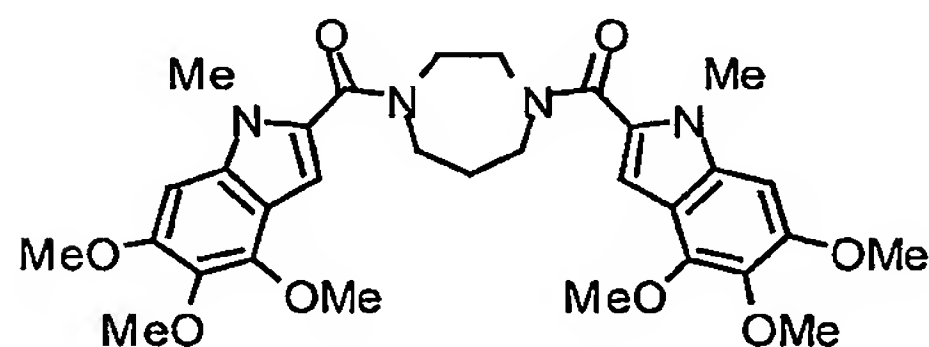
収量: 94 mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (br, 8H), 3.56 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.08 (s, 6H), 6.37 (s, 2H), 6.52 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 552 [ $\text{M}^+$ ]

## 製造例 47

N, N' -ビス (1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル) ホモピペラジンの合成:



N-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸 (130 mg) とホモピペラジン (24 mg) とを製造例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

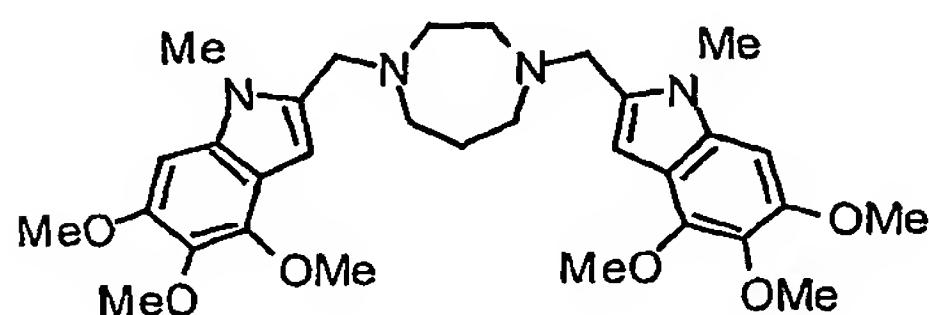
収量: 165 mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (br, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 3.82-4.

0.0 (m, 4H), 4.07 (br, 4H), 6.50 (s, 2H), 6.69 (br, 2H)

### 実施例 23

N, N'-ビス[1-メチルー(4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成:



N, N'-ビス(1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル)ホモピペラジン 145 mg を実施例 18 と同様に処理し、標記化合物を得た。

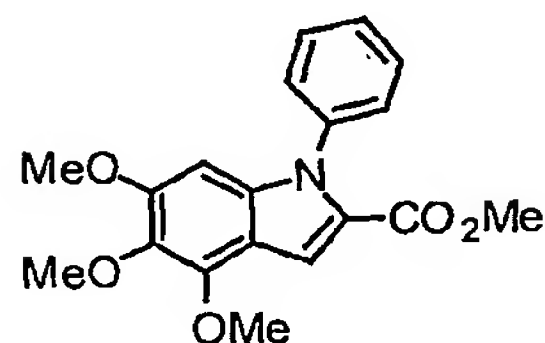
収量: 107 mg (79%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76 (br, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.70 (t, 4H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.67 (s, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.09 (s, 6H), 6.34 (s, 2H), 6.52 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 566 [ $\text{M}^+$ ]

### 製造例 48

1-フェニルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチルの合成:



4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチル (533 mg)、臭化ベンゼン (0.22 mL)、酸化銅 (64 mg)、水酸化カリウム (336 mg) を無水 DMF (10 mL) に懸濁し、アルゴン気流下 6 時間還流撹拌した。

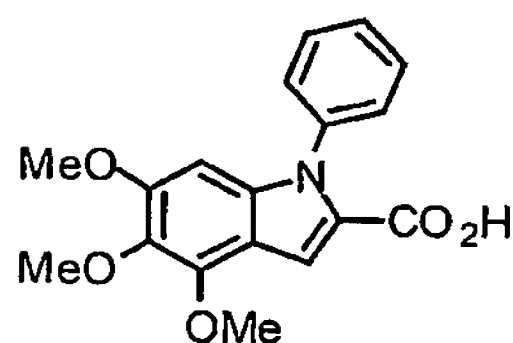
冷却後反応液を水（100 mL）に溶解しセライトろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をメタノール（20 mL）とクロロホルム（20 mL）に溶解し、水溶性カルボジイミド塩酸塩（192 mg）及びN, N-ジメチルアミノピリジン少量を加えて室温で一夜撹拌した。減圧濃縮後残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製し、標記化合物を得た。

収量：220 mg（35%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：3.75（s, 3H）, 3.76（s, 3H）, 3.87（s, 3H）, 4.16（s, 3H）, 6.20（s, 1H）, 7.30–7.55（m, 5H）, 7.60（s, 1H）

#### 製造例 49

1-フェニル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸の合成：



1-フェニル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチル（280 mg）をエタノール（5 mL）に溶解し、10%水酸化カリウム水溶液（2 mL）を加えて還流下30分間撹拌した。冷却後減圧濃縮し残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。次いで水層を塩酸酸性として酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物を得た。

収量：193 mg（72%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：3.75（s, 3H）, 3.87（s, 3H）, 4.16（s, 3H）, 6.19（s, 1H）, 7.29–7.

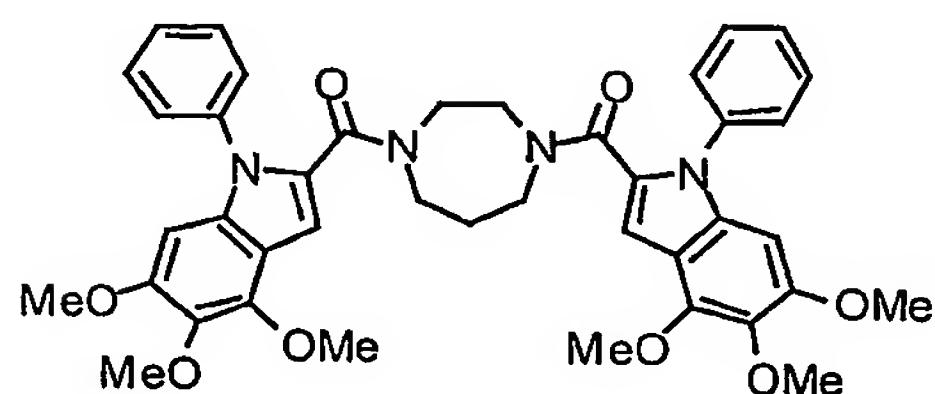


3.5 (m, 2H), 7.44–7.55 (m, 3H)

7.60 (s, 1H)

#### 製造例 50

N, N'-ビス(1-フェニル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル)ホモピペラジンの合成:



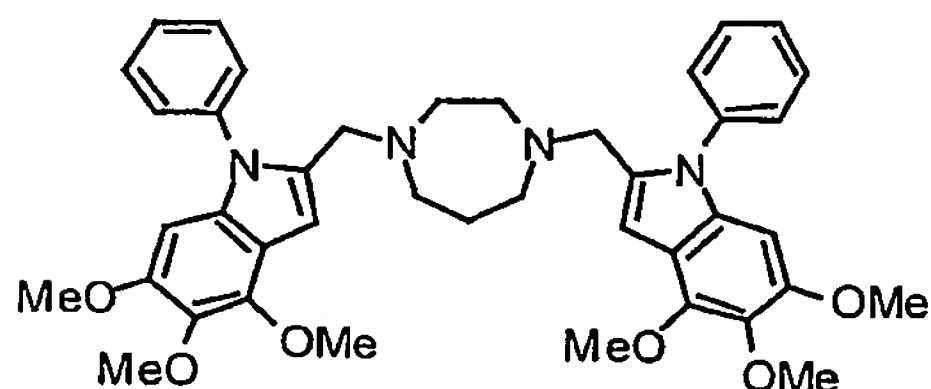
1-フェニル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸 (91 mg) とホモピペラジン (14 mg) を製造例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 100 mg (99%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (br, 2H), 3.35–3.65 (br, 8H), 3.79 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 4.10 (s, 6H), 6.48 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 7.32–7.54 (m, 10H)

#### 実施例 24

N, N'-ビス[(1-フェニル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成:



N, N'-ビス(1-フェニル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボニル)ホモピペラジン (99 mg) を実施例 18 と同様に処理し、標記化

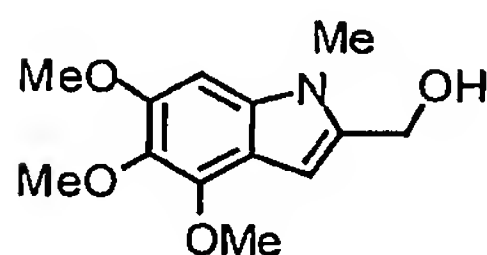
合物を遊離塩基として得た。

収量：81mg (84%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (br, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.44 (t, 4H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.45 (s, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 4.13 (s, 6H), 6.35 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.36–7.49 (m, 10H)  
 $m/z$  (EI): 690 [ $\text{M}^+$ ]

#### 製造例 51

2-ヒドロキシメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドールの合成:



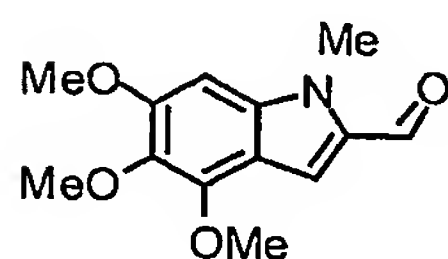
1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボン酸メチル (1.17g) をアルゴン気流下、無水THFに溶解し、0℃で1M-水素化ジイソプロピリアルミニウムトルエン溶液 (13.2mL) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、硫酸ナトリウム十水和物を加えてさらに1時間攪拌した。混合液をろ過しろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2→1:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：861mg (78%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.31 (d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.78 (s, 1H), 8.39 (br, 1H)

#### 製造例 52

1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボアルデヒドの合成:



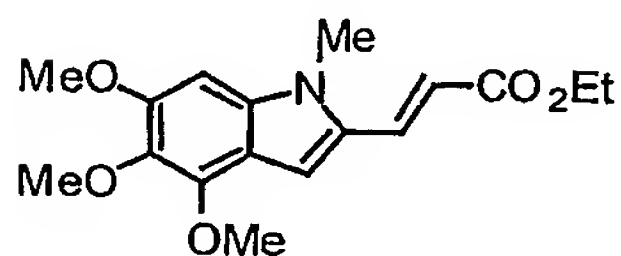
2-ヒドロキシメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール (861 mg) をベンゼン (50 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (8.7 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過しろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 769 mg (90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

### 製造例 53

3-(1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール) プロペン酸エチルの合成:



1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-カルボアルデヒド (250 mg) とジエチルホスホ酢酸エチル (0.3 mL) とを製造例17と同様に反応させ、標記化合物を得た。

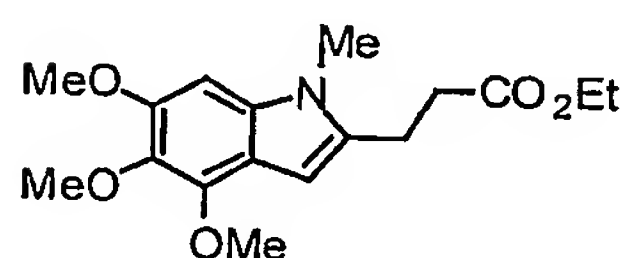
収量: 254 mg (83%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (s, 3H),

4. 10 (s, 3H), 4. 27 (q, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6. 40 (d, 1H,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6. 47 (s, 1H), 7. 01 (s, 1H), 7. 73 (d, 1H,  $J=15.8\text{ Hz}$ )

#### 製造例 5 4

3-(1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドール) プロピオン酸エチルの合成:



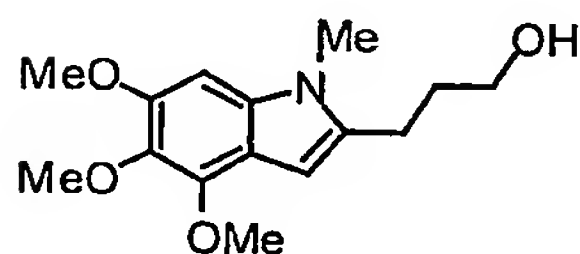
3-(1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドール) プロピオン酸エチル (254 mg) を製造例 18 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 250 mg (98%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 28 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2. 75 (t, 2H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3. 04 (t, 2H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3. 62 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 3. 92 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 17 (q, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6. 27 (s, 1H), 6. 50 (s, 1H)

#### 製造例 5 5

2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドールの合成:



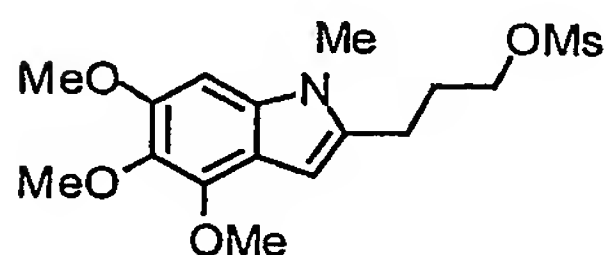
3-(1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドール) プロピオン酸エチル (160 mg) を製造例 19 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 160 mg (71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.82 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.61 (s, 3H), 3.78 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

#### 製造例 56

2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-1-メチル-4,5,6-トリメトキシインドールの合成:



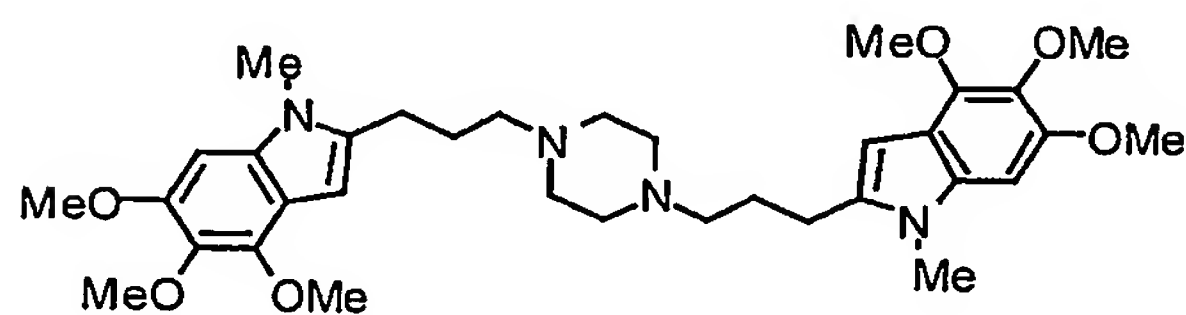
2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-4,5,6-トリメトキシインドール (160mg) を製造例 20 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 147mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.19 (quint, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.86 (t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.01 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.34 (t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H)

#### 実施例 25

N, N'-ビス[3-(1-メチル-4,5,6-トリメトキシインドール-2-イル)プロピル]ピペラジンの合成:



2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-1-メチル-4,5,6-トリ

リメトキシインドール（160mg）とピペラジン（17mg）を実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

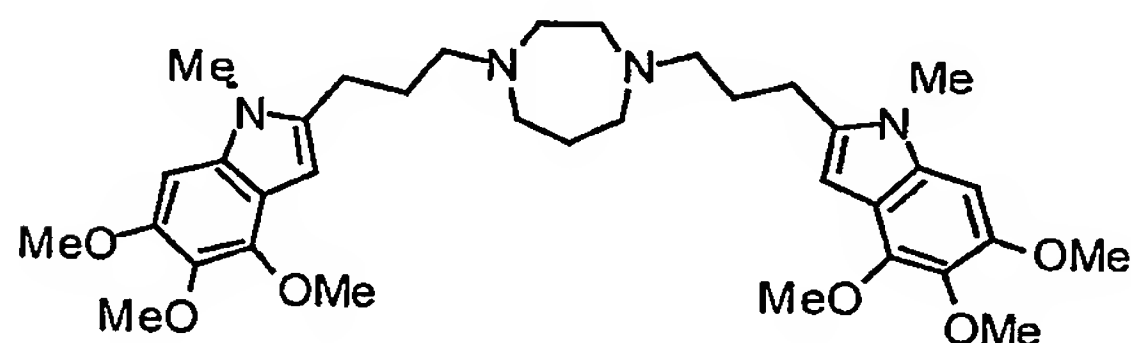
収量：91mg（75%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.86–1.99（m, 4H）, 2.47（t, 4H,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 2.50（br, 8H）, 2.73（t, 4H,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 3.60（s, 6H）, 3.86（s, 6H）, 3.92（s, 6H）, 4.08（s, 6H）, 6.28（s, 2H）, 6.50（s, 2H）

$m/z$ （EI）：608  $[\text{M}^+]$

#### 実施例26

N, N'-ビス[3-(1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドール-2-イル)プロピル]ホモピペラジンの合成：



2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシインドール（130mg）とホモピペラジン（18mg）を実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

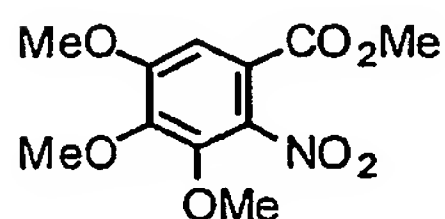
収量：43mg（38%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.82–1.98（m, 6H）, 2.64（t, 4H,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 2.73（t, 4H,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 2.78（br, 8H）, 3.60（s, 6H）, 3.86（s, 6H）, 3.92（s, 6H）, 4.08（s, 6H）, 6.27（s, 2H）, 6.50（s, 2H）

$m/z$ （EI）：622  $[\text{M}^+]$

#### 製造例57

2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチルの合成:



3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチル (13.0 g) を無水酢酸 (60 mL) に溶解し、 $-10^{\circ}\text{C}$  で発煙硝酸:濃硝酸 (1:20) 混液 (9 mL) をゆっくり滴下し、氷冷下3時間撹拌した。無水酢酸を留去し、水、炭酸カリウム水溶液を加え室温で40分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 7.34 g (47%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.28 (s, 1H)

#### 製造例 58

2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸の合成:



2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチル (6.9 g) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 5.9 g (90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.35 (s, 1H)

#### 製造例 59

N-エトキシカルボニル-2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシアニリンの合成:



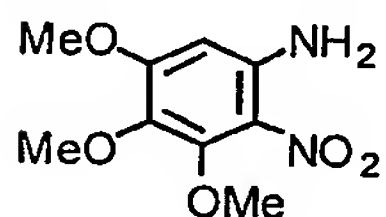
2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 (4.7 g) を乾燥ベンゼン (70 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.56 mL)、ジフェニルホスホリルアジド (4.15 mL) を加えて2時間還流下撹拌した。反応液に無水エタノール (140 mL) を加え、さらに一夜還流下撹拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4→1：3) で精製し、標記化合物を得た。

収量：2.8 g (54%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.44 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 7.94 (s, 1H)

#### 製造例 60

2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシアニリンの合成：



N-エトキシカルボニル-2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシアニリン (2.8 g) を製造例 49 と同様に処理し、標記化合物を得た。

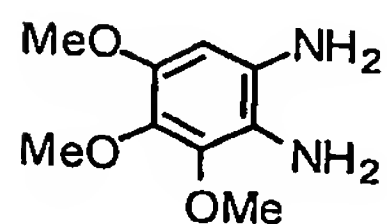
収量：2.05 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.28 (br, 2H), 5.97 (s, 1H)

#### 製造例 61

1, 2-ジアミノ-3, 4, 5-トリメトキシベンゼンの合成：





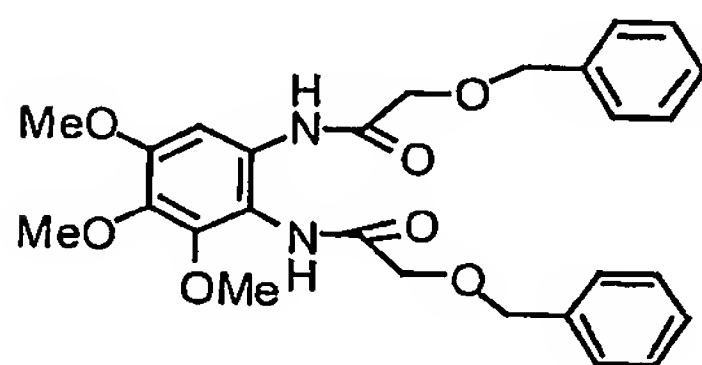
2-ニトロ-3, 4, 5-トリメトキシアニリン (913mg) を製造例18と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：675mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.13 (s, 1H)

#### 製造例62

1, 2-ジベンジルオキシアセタミド-3, 4, 5-トリメトキシベンゼンの合成:



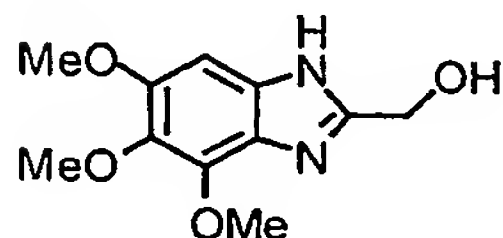
1, 2-ジアミノ-3, 4, 5-トリメトキシベンゼン (675mg) とトリエチルアミン (1.4mL) を乾燥ジクロロメタン (25mL) に溶解し、氷冷下塩化ベンジルオキシアセチル (1.34mL) を加え、そのまま4時間撹拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を希塩酸、炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3→1:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.4g (85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.61 (s, 4H), 7.28-7.42 (m, 10H), 8.38 (br, 1H), 9.36 (br, 1H)

## 製造例 6 3

2-ヒドロキシメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールの合成:



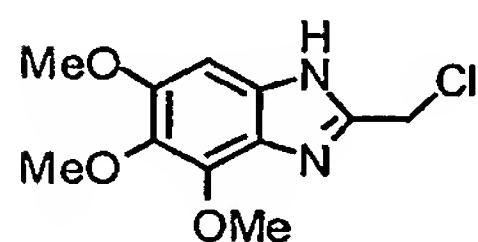
1, 2-ジベンジルオキシアセタミド-3, 4, 5-トリメトキシベンゼン (1.9 g) をキシレン (30 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.0 g) を加えて還流下3時間攪拌した。冷却後、反応液にアンモニアを飽和させたメタノールを加えて均一溶液とした後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル短カラム (クロロホルム: メタノール=10:1) で粗精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール15:1→10:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 425 mg (46%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.63 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.17 (br, 3H), 4.56–4.64 (m, 2H), 5.56 (br, 1H), 6.69 (br, 1H), 12.11 (br, 1H)

## 製造例 6 4

2-クロロメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールの合成:



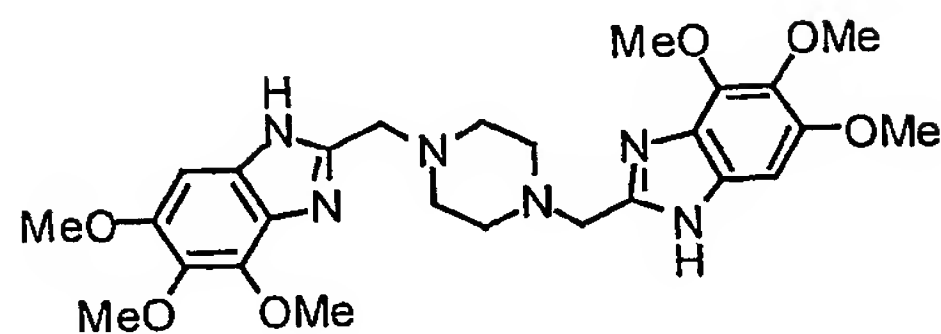
2-ヒドロキシメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (398 mg) を製造例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 465 mg (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.00 (s, 1H)

## 実施例 2 7

N, N' -ビス [(4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール-2-イル)メチル] ピペラジンの合成:



2-クロロメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (250 mg) とピペラジン (34 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

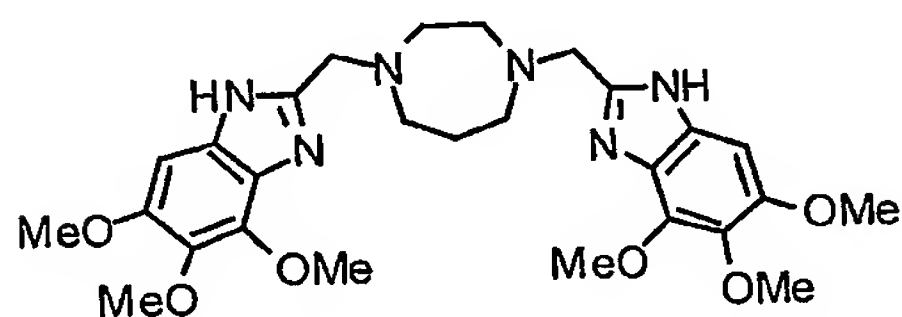
収量: 183 mg (87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61 (br, 8H), 3.80 (s, 4H), 3.83 (br, 3H), 4.09 (br, 3H), 4.30 (br, 3H), 6.65 (br, 1H), 6.96 (br, 1H), 9.41 (br, 2H)

$m/z$  (EI): 540 [ $\text{M}^+$ ]

#### 実施例28

N, N' -ビス [(4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール-2-イル)メチル] ホモピペラジンの合成:



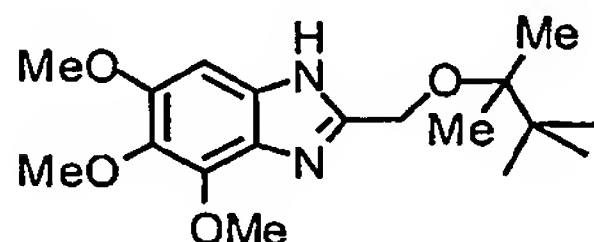
2-クロロメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (200 mg) とホモピペラジン (30 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 100 mg (62%)

$m/z$  (EI): 540 [ $\text{M}^+$ ]

#### 製造例65

2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールの合成:



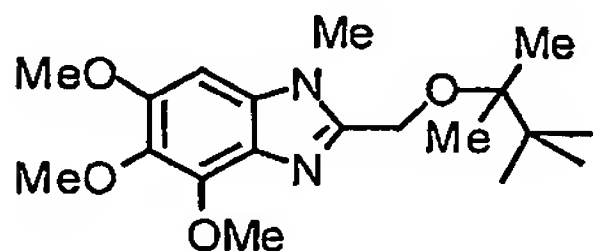
2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (354 mg) を乾燥DMF (2 mL) に溶解し、氷冷下 tert-ブチルジメチルクロシラン (270 mg)、イミダゾール (45 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール=12:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 517 mg (99%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.06 (br, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.64 (br, 1H)

#### 製造例 66

2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-1-メチル-4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールと2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-1-メチル-5, 6, 7-トリメトキシベンズイミダゾールの混合物の合成:



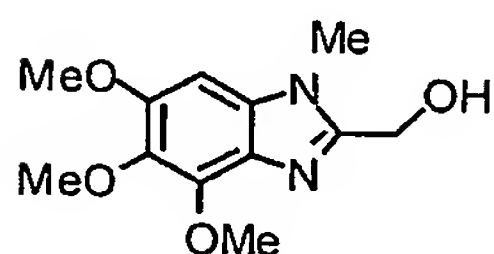
2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (517 mg) を乾燥DMFに溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (87 mg)、ヨードメタン (0.28 mL) を加え室温で1時間攪拌し

た。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC（クロロホルム：メタノール＝12：1）で精製し、標記化合物の混合物を得た。

収量：471mg（87%）

#### 製造例 67

2-ヒドロキシメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールの合成：



2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールと2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルー1-メチルー5, 6, 7-トリメトキシベンズイミダゾールの混合物（471mg）を酢酸（5mL）、水（2.5mL）、THF（2.5mL）の混合溶媒に溶解し90℃で2時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC（クロロホルム：メタノール＝13：1）で精製し、標記化合物を得た。

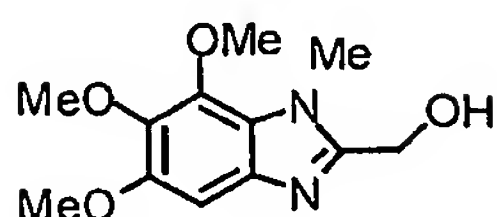
収量：130mg（40%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：3.73（s, 3H）, 3.87（s, 3H）, 3.90（s, 3H）, 4.27（s, 3H）, 4.86（s, 2H）, 6.36（s, 1H）

#### 製造例 68

2-ヒドロキシメチルー1-メチルー5, 6, 7-トリメトキシベンズイミダゾ

ールの合成：



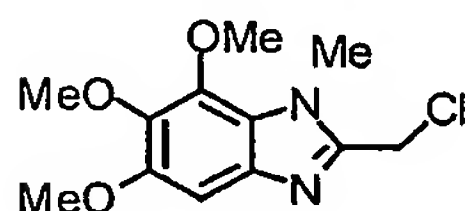
製造例 67 のシリカゲルプレパラティブ TLC より異性体の標記化合物を単離した。

収量：79 mg (24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

製造例 69

2-クロロメチル-1-メチル-5,6,7-トリメトキシベンズイミダゾールの合成：



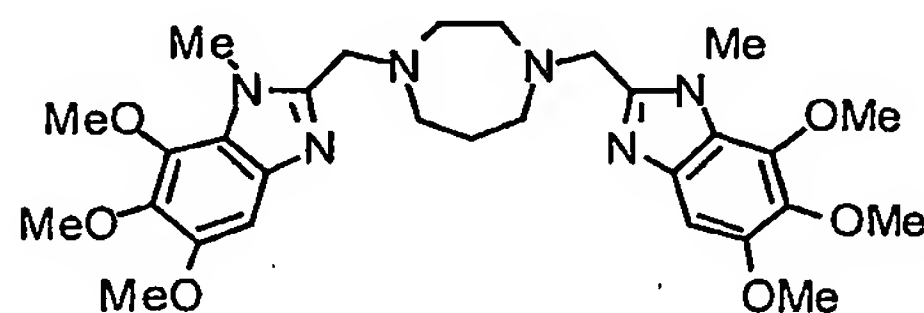
2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5,6,7-トリメトキシベンズイミダゾール (79 mg) を製造例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：37 mg (45%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.97 (s, 1H)

実施例 29

N, N'-ビス [(1-メチル-5,6,7-トリメトキシベンズイミダゾール-2-イル) メチル] ホモピペラジンの合成：



2-クロロメチルー1-メチルー5, 6, 7-トリメトキシベンズイミダゾール (39 mg) とホモピペラジン (7 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

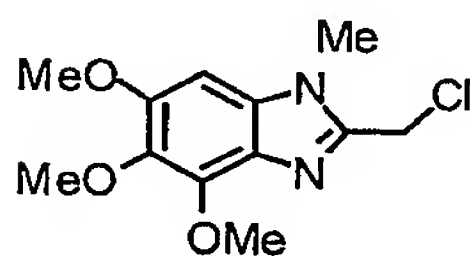
収量: 30 mg (75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81 (quint, 2H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.69 (s, 4H), 2.76 (t, 4H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.82 (s, 6H), 3.88 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 4.04 (s, 12H), 6.95 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 568 [ $\text{M}^+$ ]

#### 製造例70

2-クロロメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾールの合成:



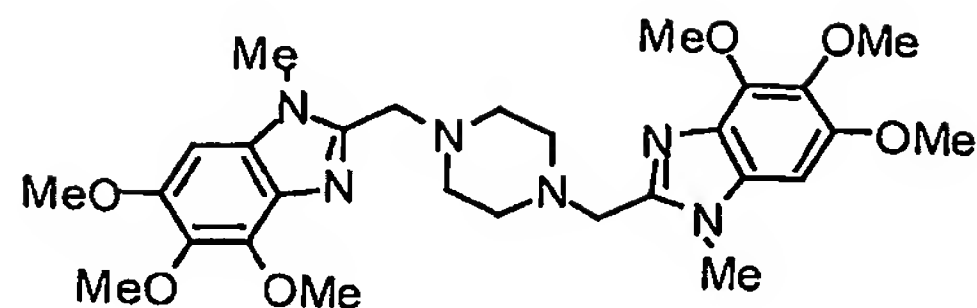
2-ヒドロキシメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (131 mg) を製造例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 155 mg (97%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.80 (s, 1H)

#### 実施例30

N, N'-ビス[(1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール-2-イル)メチル]ピペラジンの合成:



2-クロロメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (75 mg) とピペラジン (10 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

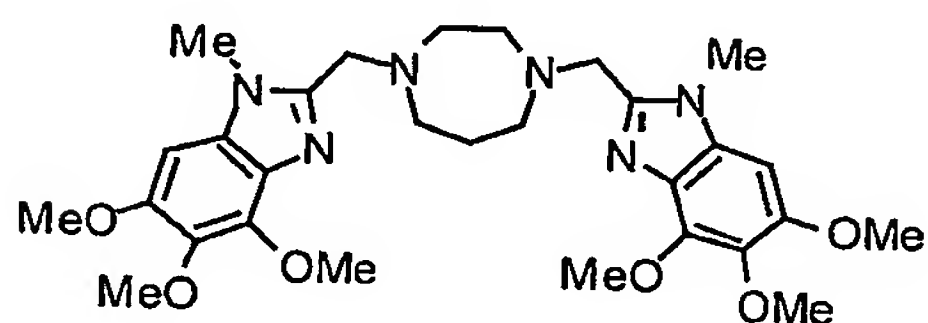
収量: 44 mg (73%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (s, 8H), 3.76 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.27 (s, 6H), 6.50 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 544  $[\text{M}^+]$

### 実施例31

N, N'-ビス [(1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール-2-イル) メチル] ホモピペラジンの合成:



2-クロロメチルー1-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンズイミダゾール (75 mg) とホモピペラジン (11 mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 67 mg (理論量)

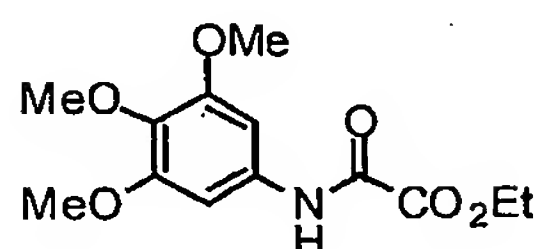
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78 (quint, 2H,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.66 (s, 4H), 2.75 (t, 4H,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.81 (s, 6H), 3.86 (s, 4H), 3.86 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.29 (s, 6H), 6.50 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 568  $[\text{M}^+]$



## 製造例 7 1

エチル 3, 4, 5-トリメトキシオキサニレート



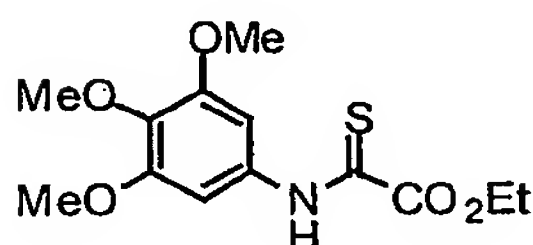
3, 4, 5-トリメトキシアニリン (3.0 g) とトリエチルアミン (4.5 mL) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷冷下クロログリオキシル酸エチル (1.89 mL) を滴下し2時間攪拌した。反応液に1M-塩酸を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物を得た。

収量：4.53 g (97%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.39 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 6.93 (s, 2H)

## 製造例 7 2

(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) チオキソ酢酸エチルの合成：



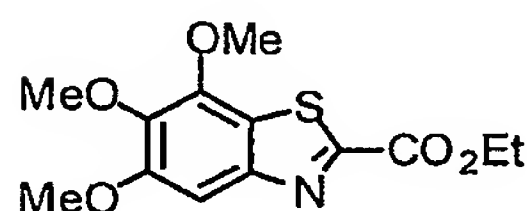
エチル 3, 4, 5-トリメトキシオキサニレート (3.0 g) をベンゼン (20 mL) に溶解し、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスヘタン-2, 4-ジスルフィド (2.14 g) を添加した。反応液を80℃で1時間攪拌し、水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、標記化合物を得た。

収量：2.30 g (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.42 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.38 (s, 2H)

### 製造例 73

2-エトキシカルボニル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾールの合成：



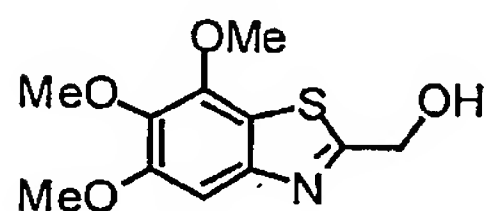
(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) チオキノ酢酸エチル (2.04 g) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、 $-20^\circ\text{C}$  で臭素 (0.3 mL) を滴下した。混合物をそのまま1時間攪拌した後室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物に水を加えジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：9) で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.39 g (69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.53 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 7.47 (s, 1H)

### 製造例 74

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾールの合成：



2-エトキシカルボニル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール (1.04 g) をメタノール (30 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (331 mg) を氷冷下添加して室温で2時間攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を添加し、2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮しシリカゲルカラ

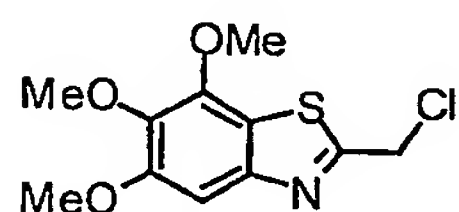
ムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）で精製し、標記化合物を得た。

収量：８５４ｍｇ（９５％）

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：３．９０（s，３H），３．９１（s，３H），４．０５（s，３H），５．０１（s，２H），７．１９（s，１H）

#### 製造例 75

２クロロメチルー５，６，７トリメトキシベンゾチアゾールの合成：



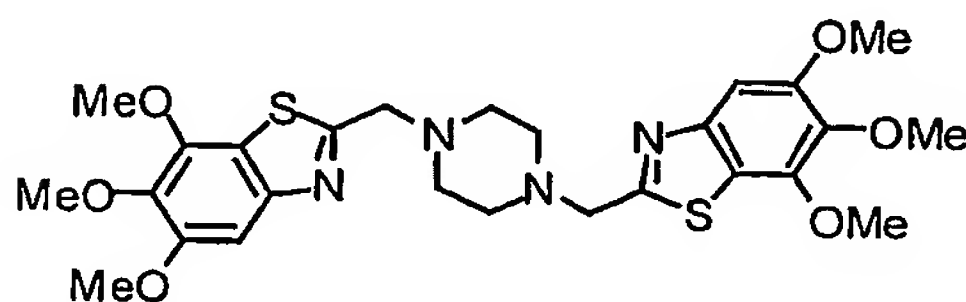
２ヒドロキシメチルー５，６，７トリメトキシベンゾチアゾール（６２０ｍｇ）を製造例４と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：５６３ｍｇ（８５％）

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：３．８５（s，３H），３．８７（s，３H），４．００（s，３H），４．８２（s，２H），７．２０（s，１H）

#### 実施例 32

N，N′ービス〔（５，６，７トリメトキシベンゾチアゾールー２ーイル）メチル〕ピペラジンの合成：



２クロロメチルー５，６，７トリメトキシベンゾチアゾール（３６５ｍｇ）とピペラジン（５８ｍｇ）とを実施例１と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

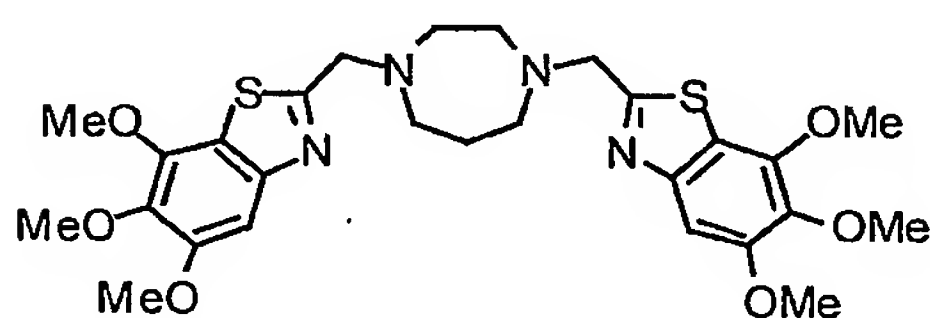
収量：１２３ｍｇ（３３％）

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.74 (br, 8H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.07 (s, 6H), 7.25 (s, 2H)

$m/z$  (EI) : 560  $[\text{M}^+]$

### 実施例 33

N, N'-ビス [(5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル) メチル] ホモピペラジンの合成 :



2-クロロメチル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール (200 mg) とホモピペラジン (37 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

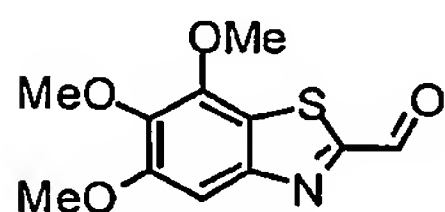
収量 : 89 mg (42%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.91–1.94 (m, 2H), 2.93–2.97 (m, 8H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.08 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 7.24 (s, 2H)

$m/z$  (EI) : 574  $[\text{M}^+]$

### 製造例 76

5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒドの合成 :



オキサリルクロリド (0.78 mL) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  にて DMSO (1.49 mL) を滴下し 30 分間攪拌した。2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール (1.53 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  にて滴下した後 1 時間攪拌し、トリエチ

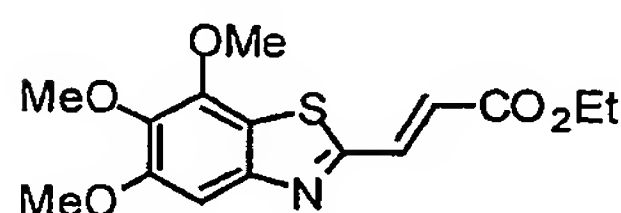
ルアミン (6.46 mL) を加え室温まで昇温した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) で精製し、標記化合物を得た。

収量 : 1.46 g (96%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 10.08 (s, 1H)

#### 製造例 77

3-(5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル) プロペン酸エチルの合成 :



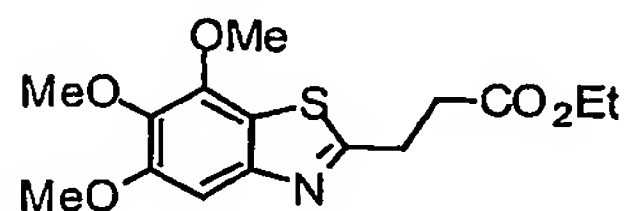
5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒド (951 mg) を製造例 17 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量 : 908 mg (75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.36 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.30 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.76 (d, 1H,  $J=15.8$  Hz), 7.32 (s, 1H), 7.81 (d, 1H,  $J=15.9$  Hz)

#### 製造例 78

3-(5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル) プロピオン酸エチルの合成 :



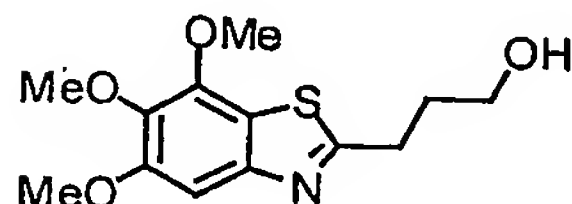
3-(5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル) プロペン酸エ

チル (908 mg) を製造例 18 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 660 mg (72%)

#### 製造例 79

2-(3-ヒドロキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシベンゾチアゾールの合成:



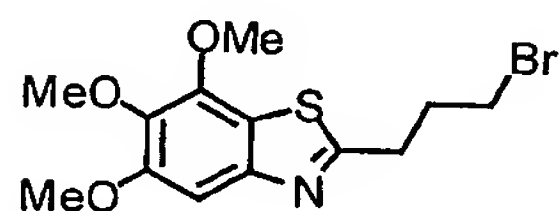
3-(5,6,7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル)プロピオン酸エチル (660 mg) を製造例 19 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 420 mg (73%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01–2.07 (m, 2H), 3.13 (t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.71 (t, 2H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.16 (s, 1H)

#### 製造例 80

2-(3-ブロモプロピル)-5,6,7-トリメトキシベンゾチアゾールの合成:



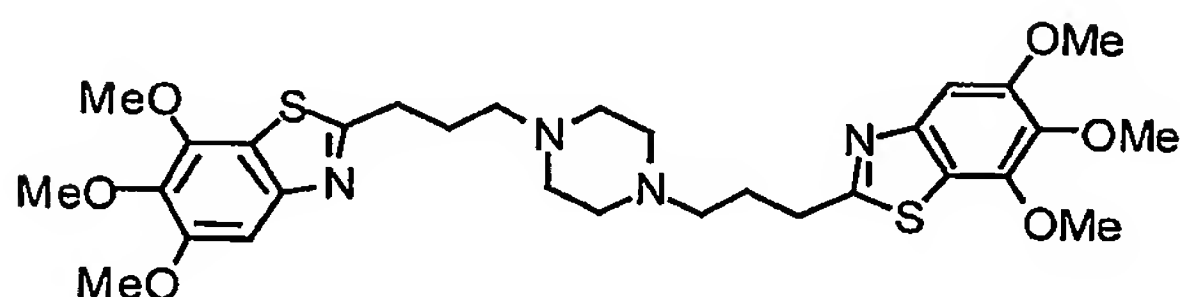
2-(3-ヒドロキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシベンゾチアゾール (388 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、四臭化炭素 (590 mg) とトリフェニルホスフィン (431 mg) を室温で添加し激しく 1 時間攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 328 mg (66%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.32–2.38 (m, 2H), 3.16 (t, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.45 (t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.18 (s, 1H)

#### 実施例 34

N, N'-ビス[3-(5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル)プロピル]ピペラジンの合成:



2-(3-ブロモプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール (328mg) とピペラジン (39mg) とを実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

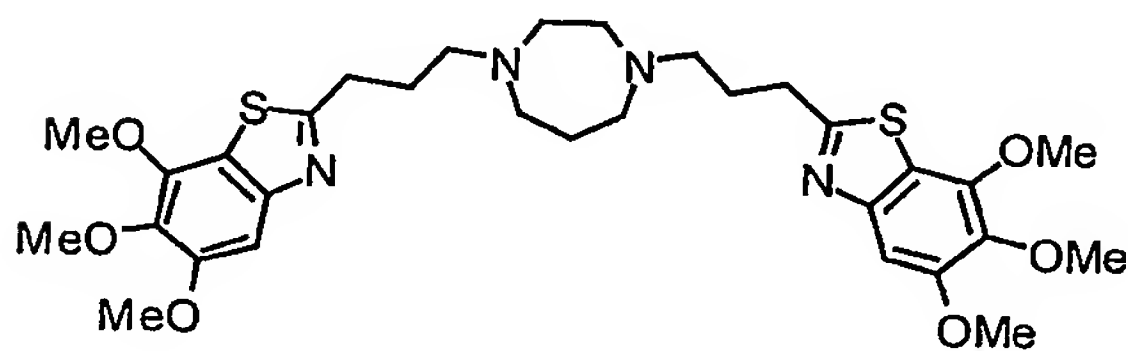
収量: 61mg (23%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.03–2.07 (m, 4H), 2.45–2.48 (m, 12H), 3.10 (t, 4H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 7.25 (s, 2H)

$m/z$  (EI) : 616 [ $\text{M}^+$ ]

#### 実施例 35

N, N'-ビス[3-(5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール-2-イル)プロピル]ホモピペラジンの合成:



2-(3-ブロモプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシベンゾチアゾール (

444 mg) とホモピペラジン (64 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

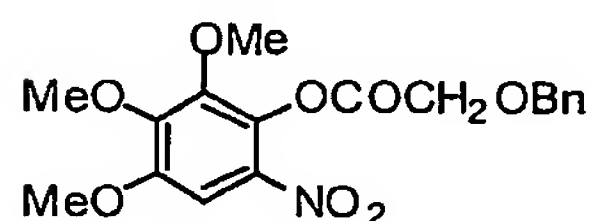
収量: 84 mg (21%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82–1.93 (m, 2H), 2.00–2.12 (m, 4H), 2.64 (t, 4H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.75–2.77 (m, 8H), 3.10 (t, 4H,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 7.25 (s, 2H)

$m/z$  (EI): 630  $[\text{M}^+]$

#### 製造例 81

ベンジルオキシ酢酸 (6'-ニトロ-2', 3', 4'-トリメトキシフェニル) エステルの合成:

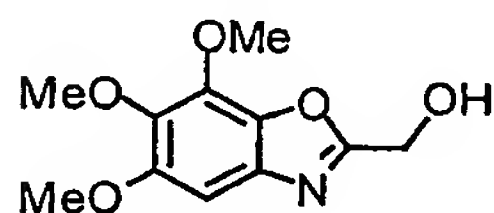


6-ニトロ-2, 3, 4-トリメトキシフェノール (1.25 g)、トリエチルアミン (1.12 mL) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下塩化ベンジルオキシアセチル (1.1 mL) を滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 1.38 g (66.5%)

#### 製造例 82

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾールの合成:



ベンジルオキシ酢酸 (6'-ニトロ-2', 3', 4'-トリメトキシフ

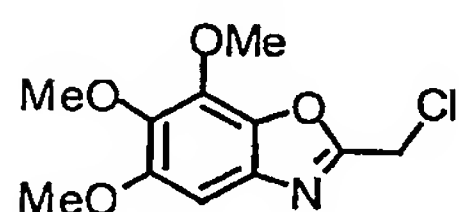


エニル) エステル (1.38 g) をメタノール (40 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (560 mg) を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した後、反応液をろ過しろ液を濃縮した。残渣をキシレン (50 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (350 mg) を加え、還流下1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC (クロロホルム：メタノール=10：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：126 mg (12%)

### 製造例 83

2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾールの合成：

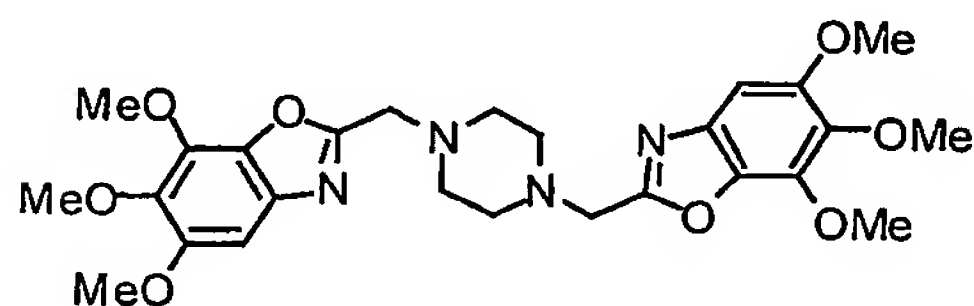


2-ヒドロキシメチルー5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾール (114 mg) を製造例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：95 mg (83%)

### 実施例 36

N, N'-ビス [(5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾール-2-イル) メチル] ピペラジンの合成：



2-クロロメチルー5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾール (156 mg) とピペラジン (23 mg) を実施例1と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：135 mg (95%)

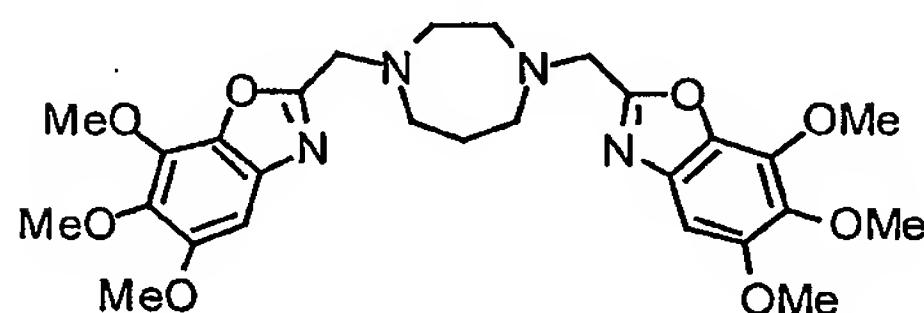
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.74 (br, 8H), 3.8

6 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.20 (s, 6H), 6.89 (s, 2H)

m/z : 528 [M<sup>+</sup>]

### 実施例 37

N, N'-ビス [(5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾール-2-イル) メチル] ホモピペラジンの合成:



2-クロロメチル-5, 6, 7-トリメトキシベンゾキサゾール (152 mg) とホモピペラジン (28 mg) を実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

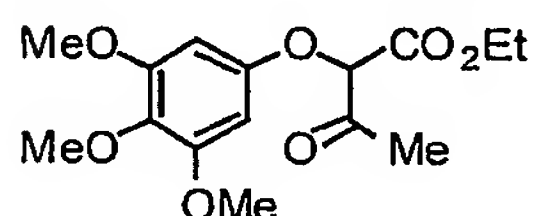
収量: 121 mg (81%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.87 (quint, 2H), 2.85-2.97 (m, 8H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.00 (s, 4H), 4.20 (s, 6H), 6.90 (s, 2H)

m/z : 542 [M<sup>+</sup>]

### 製造例 84

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルオキシ) アセト酢酸エチルの合成:



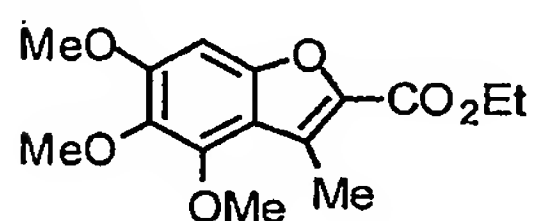
3, 4, 5-トリメトキシフェノール (5.83 g) を DMF (60 mL) に溶解し、氷冷下カリウム *tert*-ブトキシド (3.55 g) を加えた。次いで 2-クロロアセト酢酸エチル (4.46 mL) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を 80℃ まで過熱し、2 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減

圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）で精製し、標記化合物を得た。

収量：５．３ｇ（５４％）

#### 製造例８５

３－メチルー４，５，６－トリメトキシベンゾフラン－２－カルボン酸エチルの合成：

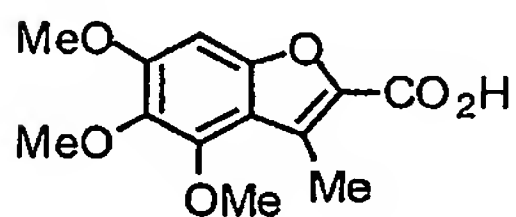


濃塩酸（１０ｍＬ）に氷冷下２－（３，４，５－トリメトキシフェニルオキシ）アセト酢酸エチル（５．３ｇ）をゆっくり滴下し、そのまま１時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンから再結晶して、標記化合物を得た。

収量：３．２ｇ（６４％）

#### 製造例８６

３－メチルー４，５，６－トリメトキシベンゾフラン－２－カルボン酸の合成：

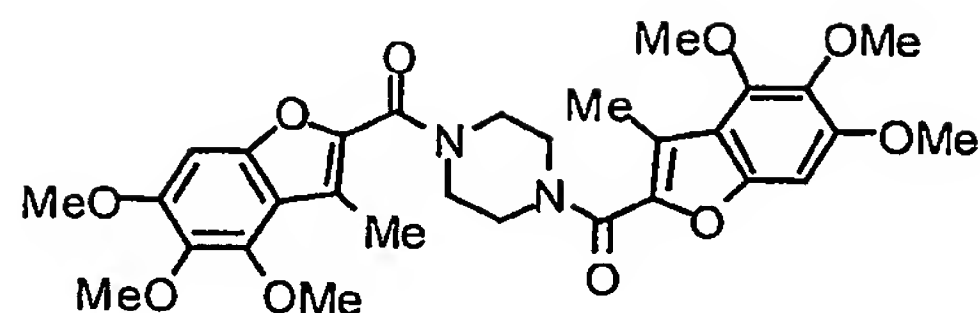


３－メチルー４，５，６－トリメトキシベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５００ｍｇ）を製造例２と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量：４１１ｍｇ（９１％）

#### 製造例８７

N，N′－ビス（３－メチルー４，５，６－トリメトキシベンゾフラン－２－カルボニル）ピペラジンの合成：

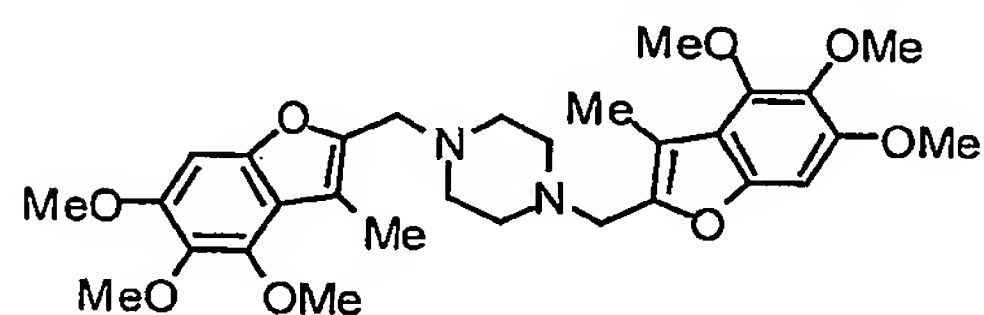


3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 (300 mg) とピペラジン (49 mg) を製造例37と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 151 mg (47%)

### 実施例38

N, N'-ビス [(3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-イル) メチル] ピペラジンの合成:



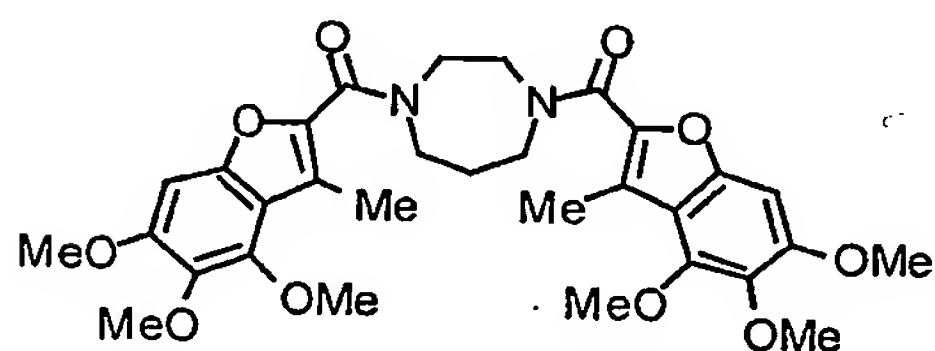
N, N'-ビス (3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-カルボニル) ピペラジン (93 mg) を実施例18と同様に処理し、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 65 mg (74%)

m/z : 554 [M<sup>+</sup>]

### 製造例88

N, N'-ビス (3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-カルボニル) ホモピペラジンの合成:



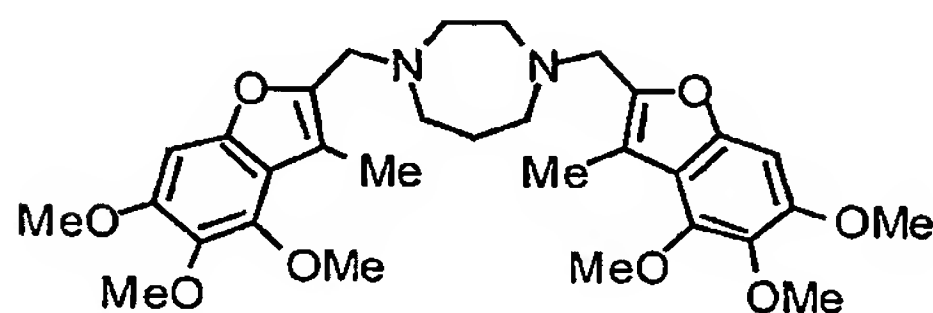
3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 (117 mg) とホモピペラジン (20 mg) を製造例37と同様に反応させ、標記化

合物を得た。

収量：117mg (98%)

### 実施例39

N, N'-ビス[(3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成：



N, N'-ビス(3-メチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾフラン-2-カルボニル)ホモピペラジン(117mg)を実施例18と同様に処理し、標記化合物を遊離塩基として得た。

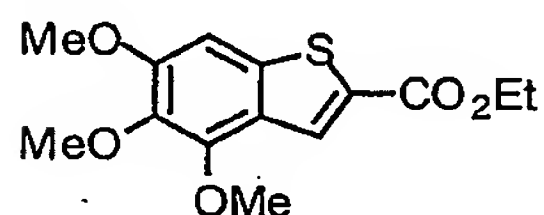
収量：82mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.78–1.87 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.75–2.82 (m, 8H), 3.70 (s, 4H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 6.76 (s, 2H)

$m/z$  : 568 [ $\text{M}^+$ ]

### 製造例89

4, 5, 6-トリメトキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチルの合成：



6-ニトロ-2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド(1.6g)をDMF(15mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.28g)を添加した。氷冷下でチオグリコール酸メチル(0.68mL)を滴下し40分間攪拌した。次いで混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリ

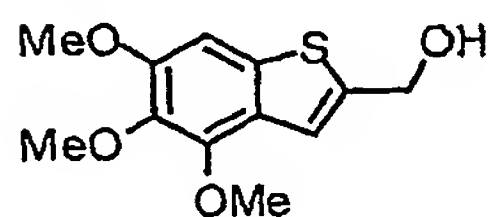
カゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4）で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.22 g (64%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)

#### 製造例 90

2-ヒドロキシメチルー4,5,6-トリメトキシベンゾチオフェンの合成：



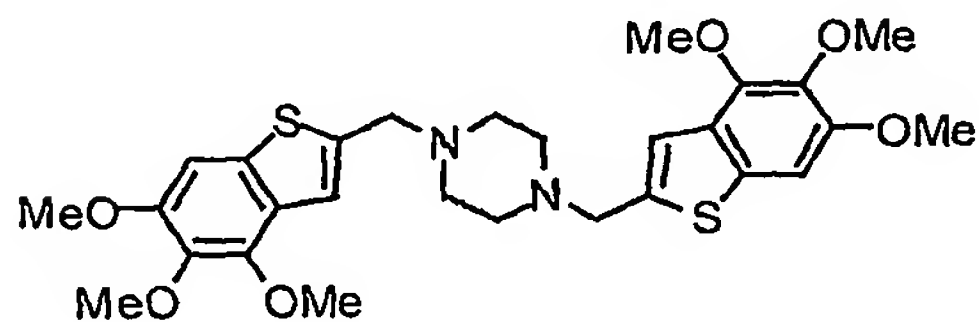
4,5,6-トリメトキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル (550 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：602 mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.80 (d, 2H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.97 (s, 1H), 7.17 (s, 1H)

#### 実施例 40

N, N'-ビス[(4,5,6-トリメトキシベンゾチオフェン-2-イル)メチル]ピペラジンの合成：



2-ヒドロキシメチルー4,5,6-トリメトキシベンゾチオフェン (374 mg) を製造例 4 と同様に処理し、得られた2-クロロメチルー4,5,6-トリメトキシベンゾチオフェンを単離することなく、ただちにピペラジン (63 mg) と実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

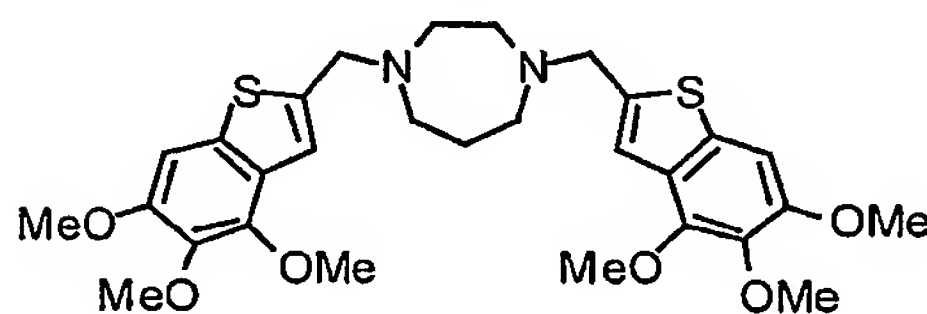
収量：17 mg (2%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.57 (br, 8H), 3.75 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.02 (s, 6H), 7.02 (s, 2H), 7.15 (s, 2H)

$m/z$  (EI) : 558 [ $\text{M}^+$ ]

#### 実施例 41

N, N'-ビス[(4, 5, 6-トリメトキシベンゾチオフェン-2-イル)メチル]ホモピペラジンの合成：



2-ヒドロキシメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾチオフェン (1.15 g) を製造例 4 と同様に処理し、得られた2-クロロメチルー4, 5, 6-トリメトキシベンゾチオフェンを単離することなく、ただちにホモピペラジン (226 mg) と実施例 1 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：242 mg (9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.81–1.83 (m, 2H), 2.75–2.82 (m, 8H), 3.88 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.02 (s, 6H), 7.03 (s, 2H), 7.14 (s, 2H)

$m/z$  (EI) : 572 [ $\text{M}^+$ ]

#### 試験例

ヒト培養癌細胞を96ウェルプレートにまきこみ、翌日実施例 6 の化合物の溶液 (濃度  $10^{-4}\text{M}$  から 10 倍希釈ずつ  $10^{-8}\text{M}$  までの 5 段階濃度) を添加した。

48 時間培養後、細胞増殖の程度を細胞増殖測定試薬 WST-1 (同仁化学研究所) を用いた比色定量法にて測定した。測定データより次式を用いて増殖%を計

算し、各薬物の用量曲線を表わして50%増殖抑制濃度（GI50）を求めた。  
 増殖% = { (化合物添加48時間後のOD値) - (ゼロ時のOD値) / (対照群  
 48時間後のOD値) - (ゼロ時のOD値) } × 100

その結果、表1に示すように、実施例6の化合物は、各種のヒト培養癌細胞に  
 対して強力な増殖抑制作用を有することが判明した。

表1 実施例6の化合物の各種ヒト培養癌細胞に対する増殖抑制作用

細胞種 (由来)	MCF-7 (乳癌)	MDA-MB-231 (乳癌)	HCT-15 (大腸癌)	A549 (肺癌)
GI50 (μM)	4	2	5	5

細胞種 (由来)	MKN-7 (胃癌)	MKN-74 (胃癌)	MKN-45 (胃癌)	C-3 (前立腺癌)
GI50 (μM)	30	5	5	5

以下に具体的な製剤例を示す。

製剤例1 (カプセル剤)

N, N' -ビス [2 - (5, 6, 7 -トリメトキシナフタレ ン - 2 - イル) エチル] ホモピペラジン	30 mg
微結晶セルロース	30 mg
乳糖	57 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
全量	120 mg

上記成分を常法により混合した後ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

製剤例2 (錠剤)

N, N' -ビス [2 - (5, 6, 7 -トリメトキシナフタレ



ン-2-イル) エチルホモピペラジン	3 0 m g
でん粉	4 4 m g
でん粉 (のり用)	5 . 6 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 m g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 m g
全量	1 0 0 m g

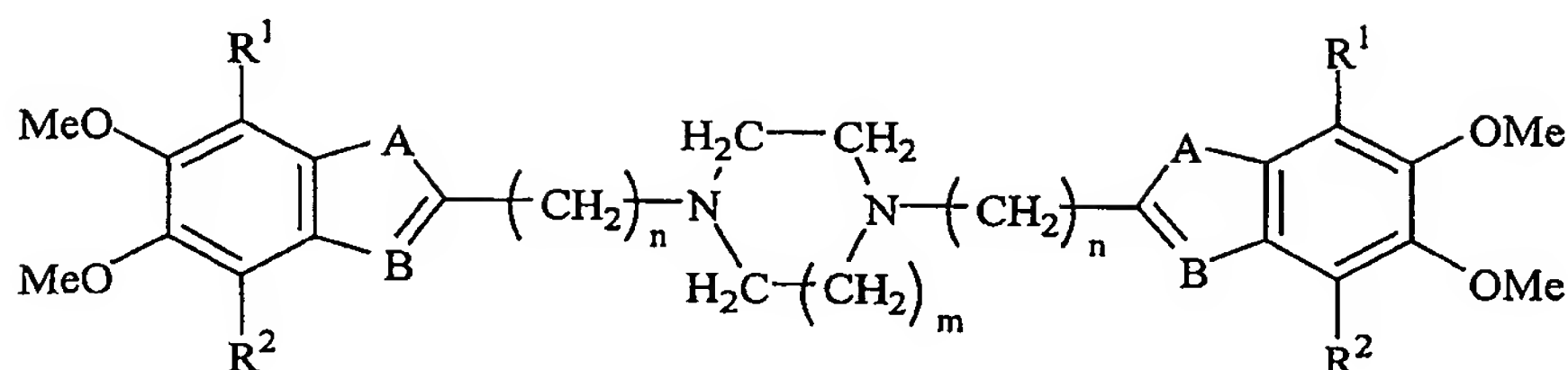
上記成分を常法により混合し錠剤を得た。

### 製剤例 3 (注射剤)

N, N' -ビス [2- (5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) エチル] ホモピペラジン (1 0 0 m g) 及び塩化ナトリウム (9 0 0 m g) を約 8 0 m L の注射用蒸留水に溶かし、次いで得られた溶液に注射用蒸留水を加え、総量 1 0 0 m L にする。これを無菌濾過した後遮光アンプル 1 0 本に分注後、シールし、無菌の注射剤を得た。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (1)



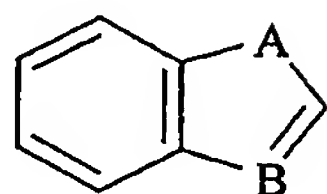
(1)

[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ水素原子又はメトキシ基を示し、 $R^2$ が水素原子であるときは $R^1$ はメトキシ基を、 $R^2$ がメトキシ基であるときは $R^1$ は水素原子を示し；Aは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ （ここで $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；Bは、窒素原子、 $=\text{CH}-$ 又は $=\text{CR}^4-$ （ここで $R^4$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；mは1又は2の数を示し；nは1～5の数を示す]

で表わされる環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する癌治療薬。

2. 一般式 (1) 中の $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル基、ヒドロキシ- $\text{C}_2-\text{C}_6$ -アルキル基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル基、 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ -アリール基又は $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ -アリール- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル基である請求項1記載の癌治療薬。

3. 一般式 (1) 中の

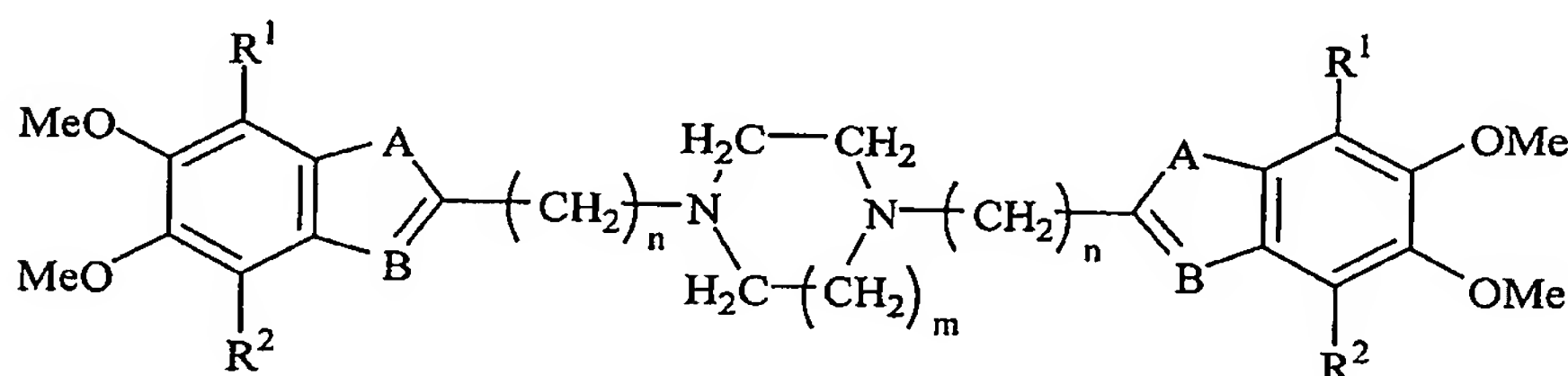


部分が、ナフタレン、キノリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インドール、ベンゾチオフェン及びベンゾフランから選ばれる骨格を有するものである請求項 2 記載の癌治療薬。

4. 請求項 1 ～ 3 いずれか 1 項記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物、及び薬学的に許容される担体を含有する癌治療用医薬組成物。

5. 癌の治療薬製造のための請求項 1 ～ 3 記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の使用。

6. 次の一般式 (1)



(1)

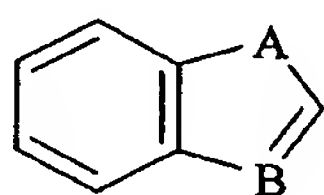
[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ水素原子又はメトキシ基を示し、 $R^2$ が水素原子であるときは $R^1$ はメトキシ基を、 $R^2$ がメトキシ基であるときは $R^1$ は水素原子を示し；Aは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ （ここで $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；Bは、窒素原子、 $=\text{CH}-$ 又は $=\text{CR}^4-$ （ここで $R^4$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基又はアリール低級アルキル基を示す）を示し；mは1又は2の数を示し；nは1～5の数を示す]

で表わされる環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を

投与することを特徴とする癌の処置方法。

7. 一般式 (1) 中の  $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ水素原子、 $C_1-C_6$ -アルキル基、ヒドロキシ- $C_2-C_6$ -アルキル基、 $C_1-C_6$ -アルコキシ- $C_1-C_6$ -アルキル基、 $C_6-C_{10}$ -アリール基又は  $C_6-C_{10}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項 6 記載の処置方法。

8. 一般式 (1) 中の



部分が、ナフタレン、キノリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インドール、ベンゾチオフェン及びベンゾフランから選ばれる骨格を有するものである請求項 7 記載の処置方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/13046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/495, 31/496, 31/506, 31/517, 3/551, A61P35/00 //  
C07D209/14, 209/42, 215/20, 235/14, 239/26, 243/08, 263/56, 277/64,  
295/08, 307/81, 307/85, 333/20, 403/14, C07D405/14, 417/14  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/495, 31/496, 31/506, 31/517, 3/551, A61P35/00 //  
C07D209/14, 209/42, 215/20, 235/14, 239/26, 243/08, 263/56, 277/64,  
295/08, 307/81, 307/85, 333/20, 403/14, C07D405/14, 417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/002532 A1 (KOWA CO., LTD.), 09 January, 2003 (09.01.03), & US 2003/060461 A1	1-5
A	EP 774257 A2 (KOWA CO., LTD.), 21 May, 1997 (21.05.97), JP 9-143075 A & US 5723465 A	1-5
A	WO 01/007436 A2 (AVENTIS PHARM. PROD. INC.), 01 February, 2001 (01.02.01), & BR 2000013179 A & EP 1208097 A2 & JP 2003-508353 A & NO 2002000214 A & BG 106340 A	1-5
A	WO 00/032590 A1 (AVENTIS PHARM. PROD. INC.), 08 June, 2000 (08.06.00), & WO 99/37304 A1 & JP 2003-529531 A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 December, 2003 (03.12.03)

Date of mailing of the international search report  
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13046

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6 to 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 6 to 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/495, 31/496, 31/506, 31/517, 31/551, A61P35/00 //  
C07D209/14, 209/42, 215/20, 235/14, 239/26, 243/08, 263/56, 277/64, 295/08, 307/81, 307/85, 333/20, 403/14,  
C07D405/14, 417/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/495, 31/496, 31/506, 31/517, 31/551, A61P35/00 //  
C07D209/14, 209/42, 215/20, 235/14, 239/26, 243/08, 263/56, 277/64, 295/08, 307/81, 307/85, 333/20, 403/14,  
C07D405/14, 417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 03/002532 A1 (KOWA CO., LTD.) 2003. 01. 09 & US 2003/060461 A1	1-5
A	EP 774257 A2 (KOWA CO., LTD.) 1997. 05. 21 & JP 9-143075 A & US 5723465 A	1-5
A	WO 01/007436 A2 (AVENTIS PHARM. PROD. INC.) 2001. 02. 01 & BR 2000013179 A & EP 1208097 A2 & JP 2003-508353 A & NO 2002000214 A & BG 106340 A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 03

国際調査報告の発送日

25.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/032590 A1 (AVENTIS PHARM. PROD. INC.) 2000.06.08 & WO 99/37304 A1 & JP 2003-529531 A	1-5



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲6-8に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。